

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1921-1922. — N° 145

LE
RACHITISME

est-il une

Maladie par carence ?

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE DE MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André LIEUX

né à AIRE-s/l'ADOUR (Landes) le 26 Août 1900



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

1922

LE RACHITISME EST-IL
UNE MALADIE PAR CARENCE ?

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1921-1922. — N° 145

LE
RACHITISME

est-il une
Maladie par carence ?

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE DE MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André LIEUX

né à AIRE-s/-l'ADOUR (Landes) le 26 Août 1900



LYON

Imprimerie BOSCH Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

1922

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
 Doyen
 Assesseur

M. HUGOUNENQ.
 MM. J. LEPINE.
 ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,

PROFESSEURS		MM. TESSIER
Cliniques médicales		ROQUE
Cliniques chirurgicales		BARD
		TIXIER
		BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements		COMMANDEUR.
Clinique ophtalmologique		ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique		LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants		WEILL
Clinique des maladies des femmes		POLOSSON (A.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		LANNOIS
Clinique des maladies des voies urinaires		ROCHET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie		N.-JOSSE
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		CLUZET
Chimie biologique et médicale		HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie		MOREL
Matière médicale et Botanique		MOREAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		GUIART
Anatomie		LATARJET
Histologie		POLICARD
Physiologie		DOYON
Pathologie Interne		COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales		MOURIQUAND
Anatomie pathologique		PAVIOT
Chirurgie opératoire		VILLARD
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie		ARLOING (F.)
Médecine légale		Etienne MARTIN
Hygiène		COURMONT (P.)
Thérapeutique		PIC
Pharmacologie		FLORENCE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— Chimie minérale	BARRAL.
— Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
BRETIN	FROMENT	TRILLAT	FAYRE
LERICHE	THEVENOT (L.)	SARVONAT	MURARD
THEVENOT (Léon)	PIÉRY	FLORENCE	BONNET
TAVERNIER	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé
CADE	DUROUX	CORDIER	des fonctions
GARIN			

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. MOURIQUAND, *Président*; M. SAVY, *Assesseur* ;

MM. THÉVENOT Lucien et PIÉRY, *Agrégés*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Je leur dois tout.

Leur vie droite et laborieuse, faite d'abnégation et de sacrifice, restera toujours pour moi le meilleur des exemples.

Je leur dédie ce travail, faible témoignage de toute ma fervente tendresse et de ma filiale reconnaissance.

A MES GRAND-PARENTS

Qu'ils soient assurés de toute ma tendresse et de toute ma vénération.

A MES ONCLES, A MES TANTES

A MON ONCLE Raymond LIEUX

Capitaine d'Artillerie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Hommage de profonde affection.

AU DOCTEUR Gabriel FABRE

Chevalier de la Légion d'Honneur

MEIS ET AMICIS

A MES AINÉS

TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PRESIDENT DE THÈSE
Monsieur le Professeur MOURIQUAND

*Professeur de Pathologie générale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Il nous a guidé de ses conseils dans le choix de notre sujet et l'élaboration de notre travail. Qu'il nous soit permis de lui témoigner ici notre respectueuse reconnaissance pour l'extrême bienveillance avec laquelle il nous a toujours reçu et pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

AU DOCTEUR Paul MICHEL

*Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon
Préparateur de Pathologie générale*

Il nous a toujours réservé le meilleur accueil et donné de précieux conseils dans la préparation de notre thèse. Nous gardons des heures passées dans le laboratoire un inoubliable souvenir. Nous lui exprimons notre sincère gratitude.

A TOUS NOS MAITRES

*de la Faculté de Médecine de LYON
de la Faculté de Médecine de TOULOUSE
de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

A Monsieur le Médecin-Inspecteur COSTES

*Directeur du Service de Santé de la XVIII^e Région
Commandeur de la Légion d'Honneur*

Hommage respectueux.

A Monsieur le Médecin-Inspecteur ECOT

*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Officier de la Légion d'Honneur*

A Monsieur le Médecin-Principal de GAULÉJAC

Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Médecin-Major COUDRAY

Chevalier de la Légion d'Honneur

Durant nos années d'Ecole, nous avons
trouvé en lui un chef écouté et bienveil-
lant. Qu'il nous permette de lui témoigner
ici l'expression de notre respectueuse
reconnaissance.

LE RACHITISME EST-IL UNE MALADIE PAR CARENCE ?

AVANT-PROPOS

Au terme de notre vie d'étudiant, nous sommes heureux de jeter un regard en arrière, car il nous reste un devoir bien doux à remplir : adresser à tous nos Maîtres l'hommage de notre respect et de notre reconnaissance.

C'est avec émotion que notre mémoire nous rappelle nos premières études médicales ; nous avons emporté de Toulouse, la ville rose, un souvenir inoubliable fait de son charme et de toutes les sympathies que nous y avons rencontrées.

Nous ne voudrions pas blesser la grande modestie du Docteur Fabre ; il nous est permis cependant de lui dire qu'il a conquis toute notre affection par sa haute conscience professionnelle et surtout par la bonté de son cœur.

Plus tard, Lyon nous a ouvert toutes grandes les portes de ses hôpitaux et de sa Faculté ; nous y avons trouvé les enseignements si précieux et si renommés de la grande Ecole lyonnaise.

Nous voulons tout d'abord remercier M. le Profes-

seur Mouriquand ; il a bien voulu nous donner le sujet de notre thèse ; page par page, il en a guidé la rédaction ; il nous a témoigné une bienveillance et un intérêt dont nous garderons toujours le souvenir.

Ses remarquables études sur la notion de carence nous ont montré, à mesure de l'élaboration de notre travail, quelle était l'importance de cette question et quelle voie fertile était ainsi tracée pour les futurs expérimentateurs.

Qu'il reçoive ici l'hommage de notre très grande reconnaissance.

Enfin, il y a un nom que nous ne pouvons pas oublier, celui du Docteur Paul Michel. Il a été notre collaborateur et par dessus tout un conseiller écouté et averti dans nos modestes recherches. Sa cordiale sympathie et son affabilité nous ont rendu plus facile la préparation de notre thèse ; qu'il nous permette de l'en remercier bien sincèrement.

INTRODUCTION

Dans la première moitié du xvii^e siècle, un mal inconnu fit son apparition en Angleterre. Les plus anciens praticiens ne se souvenaient point d'en avoir rencontré dans leur longue carrière. Aussi le corps médical anglais s'émut, et en 1631 nomma une commission chargée d'étudier ce nouveau fléau.

Ayant à sa tête les Docteurs Bate et Rogemester, elle parcourut la Grande-Bretagne ; en 1650, Glisson publia son rapport sur les « rickets », nom que le peuple donnait à la maladie. « De rachitide, tractatus opera primo ac potissimus Glissonii conscriptus, adscitis in operis societatem Bate et Rogemester », tel est le premier mémoire que nous possédons sur le rachitisme, le « morbus Anglorum », qui semble d'ailleurs avoir existé de tout temps et dans tous les pays.

Depuis, les travaux se sont multipliés : Mayow, en 1660, révèle le ramollissement osseux ; en 1751, Duverney indique les lésions macroscopiques des os. De 1837 à 1839, Jules Guérin étudie l'anatomie pathologique et découvre le tissu spongioïde. De 1849 à 1853,

Trousseau, Lassègue, Broca, Virchow, Kassowitz font l'histologie et la clinique du rachitisme.

Mais quelle en était la pathogénie ? Portat, en 1797, décrit sept espèces de rachitisme : syphilitique, scrofuleux, scorbutique, arthritique, rhumatismal, par lésions intestinales et à la suite d'exanthèmes. Cette analyse subtile ne s'appuyait sur aucune expérience précise ; il faut arriver en 1838 pour rencontrer les premiers travaux véritablement scientifiques de Jules Guérin.

Dès cette époque, de nombreux expérimentateurs essaient de trouver la cause essentielle de la maladie.

Dans cet ouvrage inaugural, nous avons suivi le plan suivant :

1° Résumé rapide des théories anciennes sur la pathogénie du rachitisme ;

2° Exposé de la théorie du Professeur Marfan ;

3° Les théories nouvelles : vitamines et facteurs accessoires.

Nous avons essayé ainsi de mettre au point une question complexe et encore obscure, dont l'importance est primordiale. Il faut songer que la guerre, par le trouble profond qu'elle a apporté, a sans doute augmenté l'importance déjà si grande du rachitisme dans la société moderne. Dans les taudis des villes, comme dans beaucoup de chaumières, nous rencontrons trop souvent ces enfants débiles, ces malades de la misère qui semblent porter une tête trop lourde pour leur corps déformé ; se dandinant sur leurs jambes arquées et leurs genoux cagneux, la poitrine fai-

sant saillie en avant, ces enfants tristes et craintifs tendent lamentablement vers la vie leurs mains aux poignets déformés par les nouures.

Devant ces monstres, on se rappelle les paroles de Hutinel : « La beauté de l'individu résulte surtout de l'harmonie de son développement, de l'équilibre de ses fonctions, de l'élégance de ses formes, de ses mouvements et de ses actes » ; le rachitisme n'amène devant nous que des sujets anormaux, imparfaits, difformes, déséquilibrés au moral comme au physique.

CHAPITRE PREMIER

1° Théories anciennes.

Dans cette première partie, nous voulons exposer brièvement les nombreuses théories qui ont été soutenues pour expliquer le rachitisme. Aucune de celles qui ont été proposées jusqu'ici n'est pleinement satisfaisante et ne résiste à la critique. Nous n'avons pas l'intention de les discuter : ce travail a été déjà fait maintes fois; nous renvoyons pour cela à l'article de Marfan dans le Traité de Médecine de Brouardel et Gilbert; au cours de ce chapitre nous y ferons de fréquents emprunts et nous suivrons le plan conçu par cet auteur.

1° Le rachitisme représente un simple trouble du développement des os.

Cette théorie soutenue par Pommer fait du rachitisme une simple dystrophie osseuse : au lieu de tissu osseux normal, il se produit un tissu osseux imparfait, pauvre en calcaire : le tissu ostéoïde.

2° *Le rachitisme résulte d'une trophonévrose acquise ou héréditaire.*

Monfalcon, en 1820, Tedeschi en 1884 ont défendu l'origine nerveuse du rachitisme. Toutes les causes que l'on invoque habituellement: toxi-infections, troubles digestifs, tares héréditaires, débiliteraient d'abord le système nerveux; il y aurait une diminution de son influence trophique qui se ferait surtout sentir sur les os et aboutirait au rachitisme.

Tedeschi, pour prouver cette origine nerveuse, s'appuie sur les symptômes nerveux concomitants et sur les effets curatifs de l'électrisation (Sagretti).

Galippe fait du rachitisme une maladie de dégénérescence. Les tares des ascendants qui déterminent la dégénérescence des descendants se retrouveraient chez tous les rachitiques; véritable maladie héréditaire, le rachitisme se transmettrait de génération en génération.

3° *Le rachitisme est dû à un trouble des échanges phospho-calcaires au niveau des os en voie de développement.*

Le point de départ de cette théorie est l'assimilation de l'os rachitique à un os décalcifié. Cette décalcification peut être le résultat :

a) D'un apport insuffisant de sels calcaires par les aliments ingérés ;

b) D'une assimilation insuffisante des sels calcaires ingérés : il ne suffit pas que les aliments renferment une proportion normale de sels calcaires; il faut encore que la chaux ingérée soit assimilée et arrive jus-

qu'à l'os. Quelle peut être la cause de cette désassimilation : les uns invoquent l'hypochlorydrie (Seeman et Zander); d'autres, la diminution de l'alcalinité des sucs digestifs (Wegner, Bouchard).

c) On a cherché en dernier lieu à expliquer la décalcification des os rachitiques par une désassimilation excessive de la chaux sous l'influence de l'excès d'acidité. On a accusé successivement l'acide oxalique, acétique, chlorydrique et lactique. Pour la majorité des auteurs, cet acide serait produit en excès dans le tube digestif, siège de fermentations anormales. (Schmidt, O. Weber, Marchand, etc...)

4° *Le rachitisme est dû à un trouble dans la fonction d'une glande à sécrétion interne: thymus, capsules surrénales, corps thyroïde, glandes parathyroïdes.*

a) Le thymus : Dès 1858, Friedleben, et de nos jours Mendel et Von Mettenheimer ont avancé que le rachitisme est dû à une insuffisance de la fonction thymique. K. Basch a extirpé le thymus à toute une série de lapins et de chiens : sans affirmer que les lésions observées sont absolument identiques à celles du rachitisme, il constate de grandes analogies entre les altérations osseuses et nerveuses. Ces expériences n'ont pu être reproduites par Fischl et Du Castel.

b) Les capsules surrénales : Stölzner, en 1908, reprend la théorie qu'il avait déjà soutenue en 1897 avec Salge et qu'il avait ensuite abandonnée. Si la surrénalectomie ne produit aucune altération osseuse qui rappelle le rachitisme, l'auteur allemand se base uni-

quement sur la fréquence des lésions des capsules surrénales chez les enfants rachitiques.

c) L'insuffisance parathyroïdienne, de laquelle dépendent les névroses spasmodiques fréquentes dans le rachitisme, serait la cause des altérations osseuses qui constituent cette maladie (Erdheim, Iselin et Yanase).

d) Herthoghe, Ausset, Silvestre, Vaglio et Jovane ont incriminé l'insuffisance de la glande thyroïde. Elle amène un retard de l'ossification aussi bien endochondrale que périostique. On a invoqué, à l'appui de cette théorie, la constatation des « petits signes de l'hypothyroïdie » dans le rachitisme, la coexistence assez fréquente de cette maladie avec le myxœdème et les bons effets du traitement thyroïdien chez les enfants rachitiques.

5° *Le rachitisme est une ostéopathie toxique.*

Pour ce qui regarde l'origine toxique du rachitisme, on a émis diverses hypothèses :

a) Delcourt attribue cette maladie à une sorte d'empoisonnement par la potasse alimentaire. « Quand ceux-ci (1) entrent dans le sang, une double décomposition se produit au contact du chlorure de sodium ; il se produit au contact du chlorure de sodium ; il se forme à la fois du chlorure de potassium et le sel de soude de l'acide auquel la potasse était unie. Le chlorure de potassium, véritable corps étranger dans le sang, est éliminé en même temps que le sel de soude. Le sang s'appauvrira donc en chlorure de sodium ; or, les cartilages jeunes contiennent beaucoup de sels

(1) Les sels de potasse.

de soude : ainsi s'explique l'action toxique des sels de potasse. »

b) Dans l'air confiné, dit Kassowitz, existent des produits volatils variés, en particulier de l'ammoniaque, qui pénètrent dans le sang, irritent le tissu osseux jeune et déterminent la lésion rachitique.

c) Le rachitisme est dû à l'action sur le tissu osseux jeune de poisons formés dans l'intestin. Le catarrhe gastro-intestinal, engendré souvent par une alimentation défectueuse, peut produire le rachitisme. Pour vérifier cette hypothèse, Spillmann a injecté à des animaux jeunes des extraits de matière fécale provenant d'enfants atteints de troubles digestifs chroniques. Jovane et Forte, Charrin et Le Play ont repris ces expériences et obtenu des demi-succès : « Cela confirme évidemment ce que la clinique nous a appris : à savoir que le rachitisme a quelquefois une origine digestive ; elles ne prouvent pas qu'il a toujours cette origine. » (Marfan).

6° *Le rachitisme est une ostéopathie microbienne :*

1° C'est la théorie qu'ont soutenue deux auteurs italiens, Mircoli et Smaniotto. Le premier, au cours de plusieurs autopsies de rachitiques, a constaté la présence de staphylocoques et de streptocoques pyogènes dans le cerveau, la moelle épinière et le tissu osseux. Il aurait pu produire des lésions semblables à celle du rachitisme en injectant à des lapins des cultures microbiennes.

Smaniotto a trouvé le bactérium coli, le staphylo-

coque et le streptocoque dans les os rachitiques ; cette flore est d'autant plus riche et variée que la maladie présente une forme plus grave : il conclut qu'elle est due à une infection dont le point de départ est le plus souvent intestinal.

Les expériences de Mircoli et les examens bactériologiques de Smaniotto ont été reproduits par Bajardi, Spillmann et Albarel : les résultats ont été négatifs.

2° On peut rattacher à cette théorie les conceptions de Van Swieten, Astruc, Portal et Boyer brillamment reprises par Parrot de 1873 à 1883. Cet auteur soutint que le rachitisme est *toujours* déterminé par la syphilis héréditaire. Il s'appuyait sur deux ordres d'arguments : les uns étaient tirés de l'anatomie pathologique, les autres de la clinique.

« On observe chez le fœtus, le nouveau-né et le nourrisson une maladie des os qui évolue en trois phases : la première va des derniers temps de la vie fœtale à la fin du premier mois de la vie extra-utérine ; c'est la période de la chondro-calcose et des ostéophytes durs.

« Dans la seconde, qui va de deux mois à la fin de la première année, ces lésions se transforment. On voit apparaître l'altération gélatiniforme et les ostéophytes demi-durs.

« Vers la fin de la première année, commence la troisième phase qui se poursuit jusqu'à deux ou trois ans : c'est la période du tissu spongioïde et des ostéophytes mous.

« Les deux premières phases de cette affection se

rattachent à l'hérédo-syphilis ; le rachitisme n'est que le dernier terme d'une série d'altérations remontant à la naissance ou même à la vie intra-utérine et qui ont la syphilis pour origine. »

Enfin, le second argument de Parrot est tiré de la fréquence des stigmates de l'hérédo-syphilis chez les rachitiques.

« Sous sa forme exclusive, la théorie de Parrot n'est pas exacte ; il paraît démontré à l'heure actuelle que la vérole peut suffire à créer le rachitisme, mais ce n'est pas la seule cause, et celui-ci peut se développer en dehors d'elle » (Marfan).

3° Nous pourrions faire les mêmes reproches à la théorie de Poncet et Leriche : « Le rachitisme rentre de plein droit dans les ostéopathies rattachables à la tuberculose inflammatoire. » La cuti-réaction montre que 25 % des rachitiques sont des tuberculeux latents ; il y a souvent coïncidence évolutive de ces deux maladies, et on ne nie plus l'avenir bacillaire des rachitiques. Il est donc légitime de ranger le rachitisme dans les syndromes osseux que la tuberculose peut réaliser et qu'elle réalise d'autant plus souvent que sa fréquence est plus grande ; mais elle n'est pas la seule à le réaliser, car, avant deux ans, âge du rachitisme, la tuberculose est rare chez l'enfant.

Théorie du Professeur Marfan.

Le Rachitisme, conséquence des réactions que peuvent provoquer, dans la moelle osseuse et le cartilage de l'enfant du premier âge, toutes les infections et intoxications chroniques.

Depuis 1907, dans différentes études, Marfan et ses collaborateurs Baudouin et Feuillié ont soutenu que les infections digestives et les intoxications alimentaires n'étaient pas les seules causes de rachitisme. Celui-ci leur apparaît non plus comme une maladie spéciale, mais « comme un syndrome, à manifestations osseuses prédominantes, syndrome qui traduit les réactions de l'enfant du premier âge contre les infections ou intoxications durables de l'enfance ».

Eminemment éclectique, cette conception de la pathogénie du rachitisme est, à l'heure actuelle, la meilleure que nous possédions : elle fournit des hypothèses plausibles pour expliquer la production des principales formes cliniques ; elle oblige à une enquête étiologique pour rechercher tous les facteurs dont l'action nous paraît démontrée : intoxications alimentaires, toxi-infections digestives, syphilis, tuberculose, etc., etc.

Peut-être la carence du lipo-soluble, le rapport opti-

mun des phosphates de chaux jouent-ils eux aussi un rôle et doivent-ils être ajoutés à cette liste.

C'est pour toutes ces raisons que nous voulons résumer brièvement la théorie de Marfan : son utilité immédiate et surtout sa fécondité possible dans l'avenir nous font un devoir de l'exposer.

I. — *Notions sur le rôle de la moelle osseuse dans la sanguification et l'ossification.*

1° La moelle des os est le principal organe de l'hématopoïèse. Or, un fait capital a été mis en lumière de nos jours : dans les infections, dans les intoxications, après les hémorragies, la moelle osseuse subit des modifications dont le degré varie, mais qui se ressemblent à quelques caractères près (Roger, Josué, Dominici).

« Il y a une hypergénèse des éléments de la moelle osseuse dans les régions où elle est normalement en activité ; on constate en outre une reviviscence et une régénération de la moelle osseuse dans les endroits où elle était au repos. »

Ce sont là des actes de réparation et de défense contre l'agression infectieuse ou toxique ; ce sont aussi des réactions à distance, généralisées, qui se produisent même lorsque l'agent causal et les lésions qu'il détermine restent limités au point d'introduction ou évoluent loin de la moelle et des organes hématopoïétiques, sous la peau par exemple. On doit donc les séparer des réactions de défense spécifique qui s'opèrent *in situ*.

Dans les premiers temps de la vie, les infections et les intoxications provoquent dans la moelle osseuse des modifications analogues à celles qu'elles produisent chez l'adulte : vascularisation et prolifération cellulaires marquées ; l'aspect vacuolaire et grassex a disparu ; il n'y a plus que des amas de cellules, des lacunes remplies de globules rouges ; on trouve aussi des lésions des vaisseaux (endopériartérite ou endartérite).

Les ganglions lymphatiques, les tissus adénoïdes et la rate interviennent aussi et reprennent, comme la moelle, les caractères de l'état fœtal.

2° *Mais à côté des éléments hématopoïétiques, la moelle renferme aussi les cellules de l'ostéopoïèse.*

Au début de l'ossification, durant la vie fœtale et les premiers temps de la vie extra-utérine, « l'activité ossifiante et l'activité sanguifiante sont diffuses et n'occupent pas des parties bien distinctes de la moelle ; entre ces éléments hématopoïétiques et ostéopoïétiques existent des relations étroites : ils souffriront donc souvent ensemble » : *c'est la connaissance de ces rapports intimes qui a amené le Professeur Marfan à la conception du rachitisme que nous allons exposer.*

3° *Pathogénie des altérations osseuses du rachitisme :*

Les lésions osseuses dans le rachitisme passent par trois stades : le premier est caractérisé par la vascularisation de l'os et du cartilage, la prolifération des cellules du cartilage et de la moelle osseuse et la raré-

faction commençante de la substance fondamentale de l'os; un second stade est caractérisé par les progrès de la raréfaction, la formation abondante de tissu ostéoïde et la substitution plus ou moins complète de la moelle fibroïde à la moelle cellulaire, par la persistance de la prolifération du cartilage qui envahit l'os; un troisième stade représente la guérison par reprise de l'ossification normale qui commence par la prolifération nouvelle des cellules médullaires et se poursuit par la calcification du tissu ostéoïde.

Les études de Josué, Roger et Dominici nous ont fait voir que les causes capables de déterminer cette suractivité sont multiples et que « les principales sont représentées par les pertes de sang, les infections et les intoxications, pourvu qu'elles soient suffisamment intenses et durables »; dans les lésions du rachitisme que nous venons de résumer, dans les infections et les intoxications, les altérations de la moelle osseuse ont les mêmes caractères essentiels.

Pour qu'une infection ou qu'une intoxication chronique puisse produire le rachitisme, une condition est nécessaire : « il faut qu'elle survienne à une certaine phase de l'ossification, phase qui va des derniers mois de la vie intra-utérine, à la fin de la seconde année. »

Les toxi-infections digestives, les intoxications alimentaires, la syphilis, la tuberculose, la broncho-pneumonie à répétition, les pyodermites chroniques : telles sont toutes les causes capables de provoquer les réactions médullaires. Comme prédisposition nous

trouvons surtout l'allaitement artificiel et l'hérédité l'habitation dans des lieux humides, privés d'air et de lumière, vient ensuite à un rang secondaire.

4° *Pathogénie des altérations des organes hématopoïétiques dans le rachitisme :*

Chez l'enfant, la moelle n'est pas le seul organe hématopoïétique qui réagisse aux irritations toxiques et infectieuses; les ganglions lymphatiques et les tissus réticulés interviennent souvent, comme en témoignent la fréquence de la polyadénie et l'hypertrophie des tissus lymphoïdes. Le foie et la rate sont aussi des foyers d'hématopoïèse myéloïde.

Ces faits nous expliquent ce que nous observons dans le rachitisme : « la réaction aux infections et aux intoxications chroniques ne se limite pas à l'os et à la moelle ; elle s'étend aux autres organes hématopoïétiques : ceci nous rend compte de la polyadénie chronique, de l'hypertrophie chronique des amygdales palatines ou pharyngées dans le rachitisme ».

« La réaction pourra aussi s'étendre quelquefois à la rate. Celle-ci réagit d'autant plus facilement que le sujet est plus jeune; voilà pourquoi elle est le propre du rachitisme précoce et voilà aussi une des raisons qui expliquent sa fréquence dans le rachitisme syphilitique. Le thymus peut réagir aussi et son hypertrophie peut contribuer à donner l'état lymphato-thymique qui est pour nous un aspect du rachitisme gras. » (Marfan.)

5° *Pathogénie de l'anémie du rachitisme :*

Cette anémie, le plus souvent légère, semble due

probablement à une altération des globules rouges du sang circulant par l'infection ou l'intoxication chronique qui a engendré le rachitisme lui-même.

Ainsi le rachitisme se montre à nous, d'après Marfan, par trois ordres de symptômes principaux :

a) Les déformations osseuses que Marfan désigne sous le nom d'ostéisme ;

b) L'intumescence des organes hématopoïétiques ou lymphatisme ;

c) Les altérations du sang ou hématisme.

« Ces trois éléments principaux, ostéisme, lymphatisme et hématisme se combinent en proportions variables et de ces combinaisons résultent des tableaux cliniques différents ; au mot rachitisme on devrait substituer le terme d'ostéo-lymphatisme de l'enfance. »

6° CONCLUSION : « *Les altérations osseuses, lymphatiques et hématiques du rachitisme sont le résultat des réactions que déterminent dans la moelle des os et aussi dans le cartilage d'ossification, les infections ou intoxications chroniques, quand elles atteignent un sujet dans les derniers mois de la vie intra-utérine, ou dans les deux premières années de la vie extra-utérine, c'est-à-dire à une période où les réactions de la moelle sont très vives et où l'ossification est très active et facilement troublée. Son évolution principale se poursuit durant des mois et des années; mais elle s'arrête en général avant quatre ans. Cette première évolution terminée, les déformations osseuses dispa-*

raissent, à moins qu'elles ne soient trop prononcées. Mais cet arrêt de l'affection peut ne représenter qu'un repos temporaire. Plus tard, à la période prépubère, la maladie peut revivre sous une forme spéciale qui est le rachitisme tardif...

Ainsi le rachitisme ne nous apparaît plus comme une maladie spéciale, mais comme un syndrome, dans lequel les déformations osseuses occupent le premier rang et attirent d'abord l'attention, syndrome qui traduit les réactions de l'enfant du premier âge contre les intoxications ou infections durables et sérieuses. » (Marfan.)

Telle est la conception du Professeur Marfan ; s'il est vrai qu'une théorie n'est jamais achevée, celle-ci présente l'avantage de pouvoir devenir l'origine de nouvelles investigations, destinées à la consolider ou à la modifier.

CHAPITRE II

II. — Théories nouvelles.

1° La Vitamine anti-rachitique.

« Le rachitisme est dû à une insuffisance de vitamines dans l'alimentation. » Telle est la théorie que Funk exposa pour la première fois dans son livre « Die Vitamine ». Pour cet auteur, de même que le béri-béri, le scorbut et la pellagre, le rachitisme n'est qu'une « avitaminose ».

Quels sont donc les faits qu'il cite à l'appui de sa thèse ?

1° Les grandes variations qui existent dans la quantité des vitamines du lait ;

2° L'existence plus rare et la bénignité plus grande du rachitisme chez les enfants nourris au sein ;

3° L'effet bien connu de l'alimentation au sein chez les enfants rachitiques ;

4° L'alimentation insuffisante et souvent mal ordonnée des mères qui allaitent ;

5° Les suites désastreuses de l'alimentation des enfants avec des farines pauvres en vitamines ;

6° Les effets remarquables de l'huile de foie de morue sur les enfants rachitiques ;

7° Enfin Funk attire l'attention sur les lésions osseuses dans les avitaminoses. Certes les lésions osseuses du scorbut expérimental et de la maladie de Barlow diffèrent dans leur ensemble de celles du rachitisme. Mais, dit Funk, l'arrêt de l'ossification dans la maladie de Barlow et dans le rachitisme présente les mêmes caractères : « Comme dans toutes les avitaminoses, il y a arrêt de dépôt calcaire dans les os. »

Funk reprend la théorie thymique de Basch et de Klose. La thyroïdectomie, nous l'avons vu, amène des troubles dans l'accroissement des os (espaces médullaires agrandis, travées osseuses fines et friables, cartilage de conjugaison plus épais) et un appauvrissement considérable en sels calcaires. Pour l'auteur anglais, l'alimentation normale de l'enfant, « le bon lait d'une bonne mère », contient entre autres une vitamine qui est indispensable pour le fonctionnement des organes à sécrétion interne. Si cette substance minimale fait défaut en partie ou complètement, « il y a un hypofonctionnement des glandes endocrines ; les phénomènes résultant de cette carence de vitamines font apparaître le rachitisme et la spasmodophilie ».

Le succès de la thérapeutique hypophysaire et l'antagonisme existant entre les testicules et le thymus font penser à Funk que ces organes peuvent être aussi influencés par la vitamine contenue dans le lait

maternel. Nous savons pourtant que l'opothérapie thyroïdienne n'a pas donné de résultats probants dans le traitement du rachitisme; mais est-ce là un argument contre la théorie de Funk ? Pour lui, nullement: « les préparations de thymus et de thyroïde ne fournissent pas de résultats brillants en raison de la faible stabilité des substances actives qu'elles contiennent! »

Il envisage même l'hypothèse de la castration, qui, d'après ses expériences, amènerait consécutivement l'hypertrophie du thymus et de la thyroïde !

Si le rachitisme est si fréquent chez les enfants nourris au lait de vache, ou prématurément sevrés, rien d'étonnant : dans les deux cas la vitamine antirachitique fait défaut. Chez 55,7 0/0 des enfants rachitiques on trouverait une hyperexcitabilité cathodique, que déjà Mendel avait signalée après la thyroïdectomie.

Ainsi, pour Funk, il existe dans le lait maternel une vitamine spéciale, antirachitique, qui agirait en favorisant le fonctionnement de certaines glandes endocrines, et en particulier le thymus, la thyroïde et l'hypophyse.

Nous avons déjà signalé, en rappelant la théorie thymique et hypophysaire, qu'il y avait rarement une lésion de ces organes chez les rachitiques et que même l'on trouvait souvent une hyperplasie plutôt qu'une aplasie. Funk reconnaît lui-même l'inexistence des lésions anatomiques dans les glandes des rachitiques; mais, pour lui, l'hypofonctionnement de ces

organes ne « s'accompagne pas le plus souvent de lésions visibles... même au microscope ».

L'ostéomalacie et le rachitisme ne semblent pas avoir d'autres causes qu'une déficience de l'alimentation en vitamines. Ogata a observé que dans la province de Toyama, au Japon, ces deux maladies se coudoient d'une manière endémique : le rachitisme chez les enfants, l'ostéomalacie chez les adultes. Cette dernière maladie est beaucoup plus fréquente chez les femmes gravides ou nourrices et elle prend chez elles une allure excessivement grave.

Pourquoi ? Funk l'explique ainsi : par suite de la grossesse et de la lactation, surtout chez les multipares, le besoin de vitamines augmente. La mère est obligée de donner à l'enfant ses réserves de substances minimales et l'ostéomalacie à forme grave apparaît alors brusquement. L'allaitement du nourrisson est, de ce fait, interrompu ou continué dans les conditions les plus défectueuses et le rachitisme apparaît chez le bébé sous l'influence de cette même cause qui a causé l'ostéomalacie de la mère, c'est-à-dire l'avitaminose.

Telle est la théorie de Funk. Le plus grave reproche qu'on puisse lui adresser est celui-ci : « Elle n'est qu'une hypothèse ». Elle n'est appuyée sur aucun fait précis, sur aucune expérience de laboratoire.

C'est en vain que Funk a essayé d'isoler la vitamine antirachitique dans le lait de la mère, comme il avait isolé la vitamine antibériberique. Les extraits alcooliques de lait non chauffé, que cet auteur croyait

contenir la vitamine, n'ont jamais amélioré l'état général d'un enfant rachitique.

Enfin cette hypothèse fait appel à une théorie qui est loin d'être démontrée et, comme nous l'avons vu, fortement combattue : le rôle des glandes à sécrétion interne dans la pathogénie du rachitisme.

La vitamine antirachitique, vitamine spécifique de Funk, n'est donc qu'une hypothèse, une vue de l'esprit qui n'a pas encore reçu un commencement de démonstration.

2ⁿ Le Facteur lipo-soluble.

Dans le chapitre précédent nous avons vu que Funk avait étendu bien au delà du béri-béri, sa conception de l'avitaminose. Il admit hypothétiquement qu'il existait des vitamines de croissance. Osborne, Mendel, Weill, Mouriquand et Michel, Hopkins, etc., montrèrent les premiers que la notion de quantité alimentaire ne suffit pas pour établir la diététique de la croissance ; « la notion de qualité alimentaire doit intervenir ». En plus des endhormones de la croissance (hypophyse, thyroïde), existent des substances exogènes qui doivent être nécessairement introduites dans l'alimentation pour déterminer la croissance alimentaire.

Des recherches scientifiques récentes, surtout de Mac Collum et Davis, ont permis d'identifier deux facteurs :

1^o Le facteur hydro-soluble, water-soluble B des auteurs anglo-saxons, vitamine de Funk (?)

2^o Le facteur lipo-soluble, Fat-soluble A des auteurs anglo-saxons, facteur antirachitique de Mellamby. Cet auteur, en effet, prétend que *la carence de ce facteur « soluble dans les graisses » est la cause du rachitisme*. Afin de comprendre cette théorie qui a eu un

grand retentissement en Angleterre et aux Etats-Unis il nous paraît utile de préciser les quelques données physico-chimiques que nous possédons sur le lipo-soluble.

(A.) PROPRIÉTÉS PHYSICO CHIMIQUES DU LIPO-SOLUBLE.

1° *La chaleur.* — Le lipo-soluble est très résistant à la chaleur, pourvu que ce soit à l'abri de l'air. Dans ces conditions on peut chauffer le beurre à 120° pendant 4 heures sans altérer sa valeur. Chauffé à l'air libre à 120°, il perd la plus grande partie de son lipo-soluble.

Agité par un courant d'air qui le fait bouillonner pendant le chauffage, le beurre porté à une température de 120° permet l'apparition de la kératomalacie vers le 60^e jour; il est à remarquer ici qu'aucun élément toxique microbien ne peut intervenir. Ces résultats n'ont pas été confirmés par tous les auteurs : Osborne et Mendel ont observé que du beurre chauffé à l'air à 96° pendant 15 heures, ne manifestait pas de perte sensible de son pouvoir. Plus récemment, Steenbock et Gross ont admis à leur tour que le lipo-soluble est *thermostabile*.

Plus la température est élevée, plus l'aération est nuisible ; mais, même à la température de la chambre, en quelques jours, l'on note la destruction d'une grande partie du lipo-soluble ; il est en effet de pratique courante que le beurre se conserve mieux en grande masse et à l'abri de l'air.

L'exposition à une atmosphère ozonisée est également nuisible, ainsi que l'action des rayons ultra-violet.

La dessiccation réduit aussi la richesse des végétaux en lipo-soluble.

2° *La lumière.* — Les longs séjours à la lumière peuvent produire des modifications du lipo-soluble.

3° *Le secouage* ne détruit pas complètement la vitamine lipo-soluble. Steenbock et Boutwel réussissent à la détruire après avoir agité pendant douze heures du beurre dans l'eau.

4° *La saponification* des graisses entraîne le lipo-soluble en entier et en redissolvant ce savon dans une huile végétale, inactive par elle-même, on peut conférer à cette dernière toutes les propriétés excitatrices de la croissance.

5° *L'excès d'hydrate de carbone* semble exagérer expérimentalement l'effet du manque de lipo-soluble, non par toxicité, mais en réduisant la composition des graisses du corps, ce qui empêche la mobilisation du stock des vitamines existant dans ces graisses.

D'ailleurs l'exagération du taux des hydrates de carbone a un effet néfaste sur le métabolisme de la plupart des facteurs dits accessoires. C'est ainsi que Funk et Von Schôrborn ont observé que, chez les pigeons soumis à une ration considérable de riz décortiqué, les accidents de polynévrite apparaissaient plus rapidement que chez ceux dont la quantité de riz était strictement suffisante pour éviter la dénutrition.

6° *Composition du lipo-soluble.* — Nous ne savons que peu de chose sur le facteur lipo-soluble lui-même. Son nom indique le seul fait vraiment précis : sa solubilité remarquable dans les graisses. Nous verrons par la suite qu'il abonde dans le règne animal et végétal et que dans le premier il semble combiné aux graisses.

Des expériences de Mac Collum, de Funk semblent montrer qu'il existe dans le lipo-soluble des quantités excessivement petites d'azote et de phosphore (1 milligr. à 2 milligr. d'Az. pour 10 kil. de beurre, et 0,0049% de phosphore).

En 1914, Palmes et Eckles avaient pensé que le lipo-soluble n'était autre que de la carotine avec des traces de xanthophylle ; Stéphenon montra qu'il n'en était rien.

La présence du pigment jaune semble être intimement liée à celle du lipo-soluble dans les grains de maïs : « Le maïs jaune contient ce facteur en quantité beaucoup plus considérable que le maïs rouge et le maïs blanc. » (Steenbock et Boutwell).

En résumé, de nombreux expérimentateurs ont tenté d'isoler le lipo-soluble : les résultats obtenus ne nous paraissent pas à ce jour suffisamment concluants.

B. — PROPRIÉTÉ BIOLOGIQUES DU LIPO-SOLUBLE

On trouve le lipo-soluble dans le règne animal et dans le règne végétal. D'après une nouvelle théorie, il ne semble d'ailleurs pas combiné aux graisses, mais plutôt fixé à d'autres molécules. C'est au cours de la digestion qu'il se dissout dans les corps gras qui l'en-

vironnent, est absorbé avec eux et va se fixer dans les organes glandulaires.

Aussi c'est surtout au sein des graisses entrant dans la constitution intime des éléments les plus différenciés que nous le trouvons (extrait éthéré de rein, de foie, de myocarde, de testicule). Le pancréas et le thymus semblent en être complètement dépourvus.

Le lait non chauffé et le jaune d'œuf sont particulièrement riches en lipo-soluble : « Ces aliments, dit Funk, ne doivent-ils pas subvenir aux grands besoins des jeunes organismes en croissance ? » Le beurre est un des composés qui contiennent le plus de lipo-soluble. Celui-ci passe tout entier dans ce que les auteurs américains appellent « butter-fat », ou graisse de beurre, provenant du beurre ordinaire fondu ; on filtre ensuite la graisse liquide ainsi obtenue. Osborne a pu la concentrer par cristallisation dans l'alcool et la partie restée liquide de ce qu'il nomme « huile de beurre » contient la majeure partie de lipo-soluble.

La teneur du beurre en fat-soluble est essentiellement variable ; il faut surtout tenir compte de la nourriture de l'animal dont on étudie le lait, de l'emmagasinement et de la température.

Les succédanés du beurre, les margarines par exemple, sont-ils riches en facteur lipo-soluble ? L'importance de cette question est soulignée par la cherté actuelle du beurre, comparativement aux margarines, et par la consommation sans cesse croissante de ces dérivés par la population ouvrière des grandes villes. Il existe deux sortes de margarines :

a) Les margarines de graisses animales : les plus chères. Dans la préparation de ces dernières entrent, comme bases, diverses graisses animales, en particulier celle du bœuf, du mouton, l'huile de lard, et la graisse de cheval. Seule cette margarine contient le lipo-soluble en quantité satisfaisante.

b) Les margarines d'origine végétale : comprenant dans leur préparation, comme premier élément, une huile végétale (huile de palmier, d'arachide); elles ne contiennent pas de lipo-soluble. Ainsi se trouve expliqué le danger qu'il y a de donner aux enfants ce succédané du beurre ; c'est là, d'après Haliburton et Drummond, une pratique courante en Angleterre et aux Etats-Unis.

Le lard ne contient pas la moindre quantité de facteur fat-soluble ; aussi verrons-nous que cet aliment est le plus employé dans les régimes carencés, capables d'amener l'arrêt de la croissance, la xérophthalmie et, d'après Mellamby et d'autres auteurs, le rachitisme.

Source végétale du lipo-soluble. — Les feuilles des plantes sont spécialement riches en substance soluble dans les graisses : 20 % de feuilles d'alfalfa suffisent à rétablir la croissance de jeunes rats dont le régime est carencé en lipo-soluble. Les feuilles de trèfle, d'épinard et de chou en contiennent une assez grande quantité : leur résidu huileux, donné à la dose de 1 à 2 grammes, ramène un développement normal en poids et en taille des animaux en expérience.

La tomate possède à la fois le facteur lipo-soluble et le facteur antiscorbutique : 0 gr. 1 de ce végétal

contient au moins autant de lipo-soluble que 0 gr. 1 de beurre. La pomme de terre, quoique pauvre, n'en est pas complètement dépourvue.

Les huiles d'olive, d'amande, les levures ne contiennent pas le facteur accessoire de la croissance.

Nous voyons par ce court résumé qu'il ne faut pas s'obstiner à chercher le lipo-soluble dans les graisses animales ; les végétaux en contiennent au moins autant. L'hypothèse la plus probable à ce jour est que la fat-soluble A est en combinaison chimique dans les tissus des plantes et dans un complexe qui n'est pas soluble dans la graisse et l'éther. Il est libéré au moment de la digestion et de l'absorption et solubilisé rapidement dans les graisses ; c'est ainsi qu'il les accompagne dans le corps de l'animal. On comprend mieux de cette façon que le lard, par exemple, ne contienne pas de lipo-solubles, car le porc est plutôt granivore, alors que le lait en possède de grandes quantités, la vache étant surtout herbivore.

Nous donnons ci-dessous la table d'Emmet et Luros sur l'absence ou la présence de lipo-soluble dans les aliments :

PRÉSENCE ABONDANTE

I. — *Source animale.* — Beurre, jaune d'œuf, graisse d'œuf, huile de foie de morue, huile de bœuf, oléomargarine, reins de porc et huiles de foie, graisses et huiles de poisson, lait desséché et condensé sans sucre.

- II. — *Source végétale*. — Maïs, embryon de blé, seigle, avoine, feuilles de plantes, feuilles de choux, de trèfle, d'alfalfa, graines de lin, de millet, de chanvre, haricots, pois, bananes.
-

PRÉSENCE MÉDIOCRE ET ABSENCE

- I. — *Source animale*. — Lard, cœur de porc.
- II. — *Source végétale*. — Huile d'olive, huile d'amande, huiles de graines de coton, d'arachide, margari-
nes végétales, levures, orge, pommes de terre.

Il nous semble intéressant, au sujet du lipo-soluble, de rappeler la suggestion de Crammer. Pour cet auteur, il existe chez tous les mammifères un type glandulaire de tissu adipeux histologiquement distinct de la graisse ordinaire. On l'a décrit sous divers noms : glande grasse, glande de l'hibernation, graisse brune, glande interscapulaire. Chez les embryons existe une structure glandulaire typique, mais dans la plupart des espèces ce tissu acquiert l'apparence de la graisse ordinaire ; aussi a-t-on pensé que c'était là un des modes ordinaires de la formation de tissu adipeux de l'organisme adulte. En réalité, ce tissu, qui est très vasculaire serait fonctionnellement distinct du tissu adipeux ordinaire : les graisses qu'il renferme sont riches en composés cholestérinés et en d'autres lipoides. « Il existe une relation étroite, dit Crammer, entre ces lipoides et ceux de la cortico-surrénale. En effet, si le lipo-soluble est complètement supprimé du régime, les lipoides de la cortico-surrénale et de la

glande grasse disparaissent ; cette dernière persiste cependant en tant que tissu et montre l'aspect d'un organe endocrinien très vasculaire. » Pour Crammer, « l'existence de ce tissu jette un jour nouveau sur le problème de la croissance ; les troubles de son activité fonctionnelle sont à la base de la pathogénie de certaines maladies, le rachitisme par exemple ».

C. — LE LIPO-SOLUBLE ET L'EXPÉRIMENTATION

Nous avons vu que certaines substances étaient riches en lipo-soluble ; d'autres, au contraire, en sont complètement dépourvues. Dans ces conditions, il est facile de soumettre des animaux à un régime carencé. Voici, à titre documentaire, les substances entrant dans l'alimentation des rats en expérience :

Avoine écrasée, 40 % ; Na Cl, 1 % ; gélatine, 10 % ; K Cl, 1 % ; Co₃ Ca, 2 % ; gluten de blé, 7 % ; dextrine, 39 %.

Funck et Macallum emploient un régime où les facteurs accessoires sont apportés exclusivement par du lard et de la levure, soit séchée, soit humide. Quelles sont donc les lésions constatées chez les jeunes rats et chez les petits chiens, animaux le plus souvent employés par les auteurs américains ?

1° *La xerophthalmie ou kératomalacie*

La kératomalacie survient au bout de 40 ou 50 jours. Le début est brusque et marqué par l'opacité de la cornée : le premier signe est l'infiltration des leucocytes et l'apparition dans la cornée de bactéries d'es-

pèces diverses. Il semble que l'absence de lipo-soluble diminue sa vitalité et sa résistance. L'évolution est si rapide qu'on peut difficilement la suivre. En quelques jours, il y a panophtalmie complète, perforation de la cornée, chute du cristallin et perte complète de la vue. Nous ferons remarquer que la cornée, tout comme le cartilage, n'est pas vasculaire. N'y a-t-il pas là une similitude intéressante avec les lésions rachitiques ? Nous verrons que le changement de régime arrête le processus inflammatoire et fait disparaître les ulcérations.

2° Arrêt de la croissance

L'arrêt de la croissance est très net ; le poids cesse d'augmenter, l'amaigrissement est extrême. Ainsi, au bout de 17 semaines, les rats soumis à un régime carencé en lipo-soluble pèsent 2.100 grammes, tandis que les animaux témoins ont un poids de 3.890 grammes.

Les chiens paraissent endormis et ne sautent plus ; la fatigue est rapide ; il y a perte générale du tonus musculaire. De même, que l'enfant rachitique est sage et ne crie pas, de même le petit chien en expérience aboie très rarement.

D'après Mellamby, les lésions osseuses présentent un grand intérêt : nous les décrirons en détail en étudiant les rapports du lipo-soluble et du rachitisme : gonflements anormaux des épiphyses, chapelet rachitique marqué, tendons et ligaments relâchés, os à courbure plus ou moins accentuée et de fragilité extrême : telles sont brièvement résumées les lésions

macroscopiques qui seraient absolument semblables à celles décrites chez les enfants rachitiques.

Les glandes à sécrétion interne présentent aussi certaines modifications : atrophie des thyroïdes (quoique histologiquement on ne constate qu'une congestion modérée); hypertrophie de la pituitaire ; parfois l'on note la présence d'hémorragies en nappe dans les parathyroïdes. Les capsules surrénales sont hypertrophiées : à l'examen histologique, les colonnes corticales sont plus développées que normalement, et les substances lipoides incluses dans les cellules sont beaucoup moins nombreuses. Enfin, certains auteurs (Osborne et Mendel) ont observé des troubles cutanés intenses : verrues, alopecies, ulcérations du nez et de la queue.

CHAPITRE III

III, Lipo-soluble et Rachitisme.

1° HISTORIQUE

Dès 1897, Cheadle prétendait que l'insuffisance de certaines graisses était la cause la plus fréquente du rachitisme. Mori, en 1904, a vu au Japon une maladie qui survenait chez les enfants dont le régime était déficient en graisses ; il réussit à la guérir par le foie de poulet et l'huile de foie de morue.

Dœring signale au même moment une épidémie bizarre survenue dans un orphelinat du Danemark : les pensionnaires, nourris à peu près exclusivement au lait écrémé, présentaient une asthénie marquée, un amaigrissement considérable et des ulcères de la cornée. Black, en 1917, a observé un fait semblable à Copenhague.

En 1914, Corry Mann étudie les rapports du rachitisme et de la diététique alimentaire : il conclut que, dans 44 % des cas, cette maladie est due à une déficience des graisses avec ou sans excès d'hydrate de carbone.

Pollosson incrimine un régime surtout composé de pommes de terre. Harriet Chick, Elsie Dabyell, au cours de la dernière guerre, ont observé la grande fréquence du rachitisme à Vienne. Les femmes enceintes et les nourrices étaient surtout privées de graisses ; de plus, les difficultés de transport nécessitaient deux ou trois chauffages successifs du lait, ce qui diminuait la valeur antirachitique et antiscorbutique des graisses ; pendant que la substitution du sucre et des céréales à une partie du lait enlevait encore du lipo-soluble. « Les enfants de neuf mois et au-dessus étaient presque tous rachitiques ; je ne nie pas l'influence des vieux facteurs de l'hygiène alimentaire ; mais comment expliquer les grandes améliorations obtenues par addition au régime de la mère de 30 grammes de jus de navet cru et de 50 grammes de beurre par jour ou de 20 grammes d'huile de foie de morue ? Si ce n'est par la présence dans ces substances d'une vitamine spéciale, soluble dans les graisses... un exemple typique est celui de deux jumeaux de huit mois, atteints de rachitisme grave avec kératomalacie et guéris complètement par 10 grammes d'émulsion d'huile de foie de morue et 20 grammes de beurre ».

En 1915, Osborne, Mendel, Mac Collum et Davis entreprennent les premières expériences. Ils nourrissent des rats avec un régime adéquat, possédant même les diverses vitamines de Funk, mais où le lard représentait l'aliment gras. Au bout de quelques semaines, ces animaux présentaient un amaigrissement considérable, de la kératomalacie, des troubles trophiques au niveau de la cornée aboutissant à une fonte purulente

de l'œil et à une cécité complète. Au moment de l'apparition des premiers accidents, les auteurs américains remplacèrent le lard par une faible quantité de beurre (5 % de la ration totale) ; aussitôt « toutes les manifestations s'amendèrent et disparurent peu à peu, les animaux en expériences reprirent rapidement leur croissance ».

Enfin Williams écrivait en 1916 : « Il n'y aurait pas de rachitisme si notre chétive sagesse, notre peur du microbe ne s'opposait pas à l'ingestion de lait cru, de végétaux et de fruits crus. L'ébullition et la cuisson détruisent la vitamine C et le lipo-soluble ; ainsi la peur, conseillère stupide, ouvre toute grande la porte au rachitisme et au scorbut ! »

2° *La théorie de Mellamby*

Ainsi toutes ces expériences, toutes ces hypothèses avaient fait soupçonner l'existence dans l'alimentation d'une substance qui, à dose infinitésimale, semblait avoir une action spécifique contre le rachitisme. Le « Comité des recherches médicales de Grande-Bretagne » et l'« Institut Lister » s'intéressèrent vivement à la découverte de la vitamine fat-soluble A. Mais c'est surtout Mellamby qui, dans le journal « The Lancet », en mars 1919, jeta les bases de la nouvelle théorie : Le rachitisme est dû à l'absence dans le régime de la substance lipo-soluble ; par une alimentation adéquate, faites disparaître cette carence, vous verrez rétrocéder les accidents et la croissance reprendre sa marche normale.

Sur quels faits Mellamby se base-t-il ? Sur quelles

expériences ? Quelles sont les relations qui existent entre les théories anciennes et la théorie nouvelle ? Peut-on vraiment expliquer le rachitisme par une vitamine antirachitique, et n'est-ce point là une conception étroite de l'étiologie protéiforme de cette maladie ? Telles sont les questions que nous allons envisager au cours de cette étude.

A. — LES EXPÉRIENCES DE MELLAMBY

Dès l'âge de cinq à huit semaines, les petits chiens sont sevrés et soumis à un régime type capable de reproduire toujours le rachitisme chez l'animal en expérience. On constate les lésions obtenues par :

- 1° L'examen des os aux rayons X;
- 2° L'estimation de leur contenu en calcium ;
- 3° Les préparations histologiques.

Au cours de l'expérience, Mellamby modifie les régimes : soit afin d'assurer un développement plus rapide du rachitisme, soit au contraire pour ramener la croissance à un degré plus rapproché de la courbe normale.

Voici les quatre régimes employés par cet auteur et qui amèneraient fatalement l'apparition des lésions rachitiques :

Régime A	B	C	D
Lait entier : 175 cm ³	Lait entier : 175 cm ³	Lait écrémé : 175 cm ³	Lait écrémé : 250 à 350
Avoine et riz	Pain	Pain (blé 70%)	Pain (blé 70%)
NaCl 1 à 2 gr.	(ad libitum)	ad libitum	ad libitum
		Huile de lin : 10 cm	Huile de lin : 5 à 15 cm
		Levain : 10 gr.	Levain : 5 à 10 gr.
		NaCl : 1 à 2 gr.	Jus d'orange : 3 cm.
			NaCl : 1 à 2 gr.

Mellamby étudia alors les effets de l'adjonction de différents aliments à cette nourriture engendrant le rachitisme.

x) *Graisses animales et végétales.* — Si l'on ajoute au régime C des graisses animales et végétales, on voit se produire un arrêt brusque des lésions rachitiques, et la croissance reprend son cours normal : avec 10 centimètres cubes d'huile de foie de morue, le poids varie de 2.715 grammes à 8.000 grammes ; avec 10 à 20 grammes de beurre, il y a un gain de 4.780 grammes.

Le régime A est rachitogène ; mais si l'on donne au petit chien 500 centimètres cubes de lait entier au lieu de 175 centimètres cubes, on prévient le développement du rachitisme : l'animal gagne en cinq mois 3.650 grammes. La teneur des os en calcium présente les mêmes variations : l'extrait sec de Ca est de 16,58 %, l'extrait frais de 7,14 % chez les chiens nourris au régime C ; mais, si l'on ajoute de l'huile de foie de morue et du beurre, l'extrait sec passe à 27,78 % et l'extrait frais à 16,51 %.

Par contre, les huiles végétales d'olive, d'arachide, ne semblent pas avoir une action d'arrêt sur le développement des lésions rachitiques. Si l'on double la quantité de lait et que l'on ajoute 3 centimètres cubes de jus d'orange, ainsi qu'il a été fait dans le régime D, la croissance et l'état général reprennent.

y) *Viandes et extraits de viandes.* — L'addition de viande et d'extraits de viande ne semble avoir que des effets très légers ; cependant, l'on voit que dans l'expérience 144, où l'on donne 50 grammes de viande, la

RÉGIME	Durée en mois	Poids initial en grammes	Poids final en grammes	Gain	Calcium dans les fémurs.		Résultats histologiques
					Extrait sec ‰	Extrait frais ‰	
Régime A							
Régime A	4	905	2187	1282	23,5		Rachitisme
—	8	1745	5200	3455	23,5		»
—	7 1/2	1765	4245	2480	22,5		»
+ 325 cm ³ de lait	5	1810	5280	3470	31,8		Normal
+ 325 cm ³ de lait	5	1330	4980	3650	29,2		»
Régime B, plus viande et extraits de viande							
Régime	4	3950	6110	2160	20,7		Rachitisme
+ Biscuit	5 1/2	1905	4200	2295	22,4	9,38	»
—	5 1/2	1375	3255	1920	16,03	5,90	»
+ Extrait aqueux de viande	4	4000	6540	2540	32,8		Normal
+ Protéines de viande	5	4840	7630	2790	21,7		Rachitisme
+ Ext. alcooliq. de viande à 80 ‰	5	577	6695	2118	30,2		Normal
+ 10 gr. de viande	5 1/2	1220	7450	6230	29,53		»
Régime B, plus levain et extrait de malt							
Régime B	5 1/2	1905	4200	2295	16,03	5,90	Rachitisme
+ 10 à 20 gr. levain	5 1/2	1590	5000	3410	23,05	11,33	»
—	6	2410	6000	3590	18,02	9,75	»
+ Extrait de malt	4	3350	5240	1890	31,2		Normal
—	7	1810	4500	2690	18,68	12,64	Rachit. léger
Régime B, plus différentes graisses							
Régime B	4	3950	6110	2160	20,7		Rachitisme
+ 10 à 20 gr. beurre	6	2150	6390	4780	29,04	15,5	Normal
+ 10 cm ³ d'huile de foie de morue	9	2715	8000	5285	27,41	16,82	»
+ 10 cm ³ d'huile de lin	5	2535	6115	3580	16,22	8,08	Rachitisme
+ 10 cm ³ d'huile de lin	5	2875	5320	2445	13,33	6,08	»
+ 10 cm ³ — —	5 1/2				16,35	15,60	Normal
+ Extrait aqueux de beurre	6				16,64	6,95	Rachitisme
Régime C avec des graisses variées, au lieu d'huile de lin							
Régime C	3	1755	2685	930	16,58	7,14	Rachitisme
»	3	1060	2100	940	20,40	7,36	»
Avec huile de foie de Morue	Sem ^{es} 17	1735	3890	2155	27,78	16,51	Normal
Avec beurre	17	1920	3765	1845	26,95	15,89	»
Avec huile d'olive	17	1445	2625	1180	23,79	13,22	Léger rachitis.
Avec — —	17	2350	4020	1670	18,88	13,81	»
Régime C	17	1830	3605	1775	21,60	12,35	Rachitisme
Régime C, plus viande et extraits de viande							
Régime C + 5 gr. de viande	17	2490	5820	3330	17,48	7,19	Rachitisme
+ 20 gr. de viande	17	2890	4400	1510	17,88	9,48	»
+ 50 gr. de viande	17	3690	8825	5135	15,74	10,72	»
+ Ext. aqueux de 50 gr. de viande	12	2005	3825	1820	13,88	7,20	»

quantité de Ca est plus élevée que dans l'expérience 141, où l'on n'ajoute que 5 grammes de viande au régime C.

Toutes les expériences de Mellamby sont résumées dans le tableau ci-contre ; après leur examen attentif, il semble bien que le rachitisme est une maladie de déficience. Nous nous rappelons en effet qu'il existe trois facteurs accessoires de la croissance :

- 1° Le lipo-soluble A ;
- 2° L'hydro-soluble B ;
- 3° Le facteur antiscorbutique.

Mellamby élimine d'abord le facteur hydro-soluble ; dans les expériences numéros 94 et 95, il ajoute au régime B 20 grammes de levain qui contient une notable proportion d'hydro-soluble : il n'a constaté aucune amélioration de la xérophthalmie et aucune reprise de la croissance.

Le jus d'orange, facteur antiscorbutique par excellence, n'a pas d'effet bien marqué.

Il semble donc probable, conclut Mellamby, que la « cause du rachitisme est due à l'absence d'un facteur antirachitique qui est contenu dans les graisses : le lipo-soluble A. »

B. — OBJECTIONS A LA THÉORIE DE MELLAMBY

Mellamby, dans la deuxième partie de son exposé, s'est efforcé de réfuter deux objections principales :

a) *Relations entre la rapidité de la croissance et le développement du rachitisme.* — Mac Collum avait établi dans des expériences antérieures que le rachi-

tisme se développe beaucoup plus promptement chez les chiens à croissance rapide que chez ceux à croissance lente. Ce fait est d'ailleurs en harmonie avec les constatations de la clinique ; les enfants qui se développent rapidement souffrent plus souvent du rachitisme que les enfants chétifs. Il est par conséquent difficile à première vue d'associer une maladie, qui trouve un terrain excellent chez les bébés à croissance rapide, à une déficience de la vitamine lipo-soluble, absolument nécessaire à la croissance.

Plus une croissance est rapide à une période, plus grand est le taux de lipo-soluble A, nécessaire à la maintenir dans les conditions normales, c'est-à-dire à l'abri de l'apparition d'accidents rachitiques. Aussi les petits chiens dont la croissance est lente résistent mieux à un régime déficient en fat-soluble, car ils emploient peu à peu les réserves de lipo-soluble contenues dans leurs tissus ; ces approvisionnements sont relativement considérables, si l'on considère la faiblesse et la lenteur de leur croissance : en un mot, leur demande minime en vitamine.

b) *Relation entre la quantité de lipo-soluble contenue dans les viandes et son action antirachitique.* — Dans le tableau résumant les expériences de Mellamby, nous constatons un fait très intéressant (expériences 68, 69, 70). Si nous ajoutons au régime B 10 grammes de viande ou des extraits alcooliques et aqueux, nous remarquons que le poids de l'animal augmente en cinq mois de 2.540 grammes, et même dans l'expérience n° 93, de 6 k 230 ; les os ne présentent dans ces cas aucune lésion rachitique.

Cette action stimulante très nette de la viande et de ses extraits sur la croissance ne semble pas en rapport avec la petite quantité de lipo-soluble qu'elle contient ; elle est beaucoup plus forte. Quelle est l'explication de ce fait ? Plus que tout autre aliment, la viande exerce une action puissante sur le métabolisme des individus et un pouvoir véritablement spécifique sur la stimulation des échanges chimiques dans le corps. Sous l'influence de cette activité, le facteur lipo-soluble ne peut se déposer dans les tissus des animaux ; il est mobilisé et employé en entier pour les besoins de l'organisme.

Il semble donc probable que l'action antirachitique de la viande est due simplement à ce qu'elle « fait brûler le feu plus brillamment ».

C. — RELATIONS EXISTANT ENTRE LA THÉORIE DU LIPO-SOLUBLE ET LES DIFFÉRENTES HYPOTHÈSES CONCERNANT L'ÉTIOLOGIE DU RACHITISME.

Dans la troisième partie de son travail, Mellamby passe en revue les différentes hypothèses concernant l'étiologie du rachitisme, et il s'efforce d'établir les relations étroites qui existent entre elles et sa théorie du lipo-soluble.

a) *Le rachitisme est une maladie due à une déficience des graisses :*

Bland Sutton, après de nombreuses expériences sur les lionceaux du jardin zoologique de Londres, conclut que le rachitisme est dû à une déficience des graisses dans la nourriture ; il explique ainsi les

effets favorables qui suivent le traitement par l'huile de foie de morue. Il est facile de rattacher cette hypothèse à la théorie de Mellåmby : l'efficacité du régime ne dépend pas de la graisse elle-même, mais plutôt de la substance qu'elle contient : le lipo-soluble.

b) *Le rachitisme est dû à un excès d'hydrates de carbone dans les aliments :*

Quand un régime contient un excès d'hydrates de carbone, c'est qu'il est composé largement de céréales et en particulier de riz, de blé et d'avoine, toutes substances qui ont subi de nombreuses transformations avant d'être livrées à la consommation. Connaissant la fragilité et l'instabilité du lipo-soluble, nous comprendrons qu'il puisse être facilement détruit pendant les manipulations industrielles.

Nous avons déjà vu que l'excès d'hydrates de Carbone semble exagérer expérimentalement l'effet de la carence de lipo-soluble.

c) *Le rachitisme est dû à une déficience des sels de calcium :*

On a supposé que la décalcification des os constatée dans le rachitisme, pouvait être le résultat :

x) D'un apport insuffisant de sels calcaires par les aliments ingérés ;

y) De l'assimilation insuffisante de ces sels calcaires ;

z) Ou de la désassimilation excessive des sels calcaires par l'organisme.

Ces trois théories avaient été le point de départ de nombreuses expériences : Chossat, Letellier, Voit, nourrissant des chiens, des pigeons et des porcs avec

des substances pauvres en chaux, affirmaient que ces animaux devenaient rachitiques. Mais Tripier déclara qu'en supprimant ou en diminuant les sels de chaux dans l'alimentation, on obtenait simplement des os de fragilité anormale, sans lésions rachitiques évidentes : une « ostéoporose pseudo-rachitique ».

Les expériences de Mellamby viennent à l'appui de la thèse de Tripier : l'abondance des sels de calcium ne peut en rien arrêter l'évolution du rachitisme quand les aliments sont privés de lipo-soluble ; un régime adéquat en tous points, mais carencé en sels de calcium, n'a jamais pu engendrer cette maladie. Cependant il semble que la déficience des sels de calcium et l'excès d'acidité qui les maintient dissous dans le sang (surtout l'acide lactique) ont une action adjuvante assez nette.

d) *Le rachitisme est dû à l'action de certains produits volatils contenus dans l'air confiné :*

Kassowitz avait autrefois incriminé la présence de certains produits volatils, en particulier de l'ammoniaque, contenus dans l'air confiné :

Récemment, Von Hansemann rattacha le rachitisme à toutes les conditions hygiéniques défectueuses associées à la civilisation et plus particulièrement à l'entassement de nombreuses familles dans des locaux surpeuplés. Findlay voulut faire de ce facteur, autrefois considéré seulement comme adjuvant, la principale cause du rachitisme : sur 12 petits chiens nourris avec de la bouillie d'avoine et du lait, 6 furent placés dans un endroit clos privé de lumière, de soleil et d'air pur ; 6 autres animaux témoins furent laissés en

liberté, dans les conditions normales d'existence. Voici les résultats de l'expérience : les six chiens confinés devinrent rapidement rachitiques, tandis que leurs congénères libres présentaient une croissance absolument normale.

Mellamby fait remarquer avec raison que la nourriture des petits chiens en expérience se rapproche de son régime A (lait 175 centimètres cubes; avoine, riz et Na Cl, 1 à 2 grammes), qui est loin d'être sain ; en effet, deux des animaux de Findlay moururent : l'un de broncho-pneumonie, l'autre de cachexie.

Il peut cependant sembler étonnant au premier abord que les chiens témoins élevés au grand air, mais cependant nourris au même régime, n'aient pas présenté des lésions rachitiques. Le mouvement continu, l'exercice élèvent le taux des échanges chimiques dans le corps; cette activité plus grande du métabolisme prévient ou retarde d'abord le dépôt des graisses et de ses facteurs accessoires; il mobilise ensuite la vitamine lipo-soluble emmagasinée dans les différents tissus de l'organisme.

Peut-on penser d'ailleurs que le confinement puisse empêcher un animal sain et bien alimenté de sauter, de courir, de faire des exercices variés ? De même, un enfant bien nourri fait de nombreux mouvements de neuf mois à deux ans, quel que soit le milieu qui l'entoure..., car l'activité d'un bébé ne se mesure pas à la somme de ses courses, mais bien à ses petits gestes.

Un enfant rachitique, au contraire, rapidement fatigué, montrera la même mollesse, la même léthargie « dans une chambre obscure, mal aérée et dans les prairies les plus merveilleuses ».

Miss Fergusson, à Glasgow, vient de faire de nombreuses recherches sur l'étiologie du rachitisme : comme Findlay, elle rejette entièrement l'hypothèse alimentaire et incrimine le confinement et les soins maternels insuffisants.

Il est intéressant de considérer les résultats obtenus par Miss Fergusson à la lumière de l'hypothèse des facteurs accessoires.

Nous donnons ci-dessous le tableau relatif à la « consommation moyenne par homme et par jour des différents aliments chez les familles saines et chez les familles dont les ascendants ou les enfants présentaient des lésions rachitiques ».

ALIMENTS	Familles rachitiques	Familles non rachitiques	ALIMENTS	Familles rachitiques	Familles non rachitiques
Farine.....	387,9	396,2	Autres céréales.....	16,6	26,9
Pommes de terre....	391	236	Margarins ou beurre..	32,6	38,5
Lait.....	256	309	Poisson.....	15,7	35,9
Viande.....	89,1	92,6	Œufs.....	15,1	30,4
Sucre.....	91,4	84	Fromage.....	6,7	8,2
Avoine.....	40,4	36			

Rappelons-nous quels sont les aliments déficients en lipo-soluble : la farine, les pommes de terre, le sucre, l'avoine et toutes les autres céréales. Quelles sont, au contraire, les substances riches en fat-soluble, et par cela même antirachitiques ? Le lait, la viande, les margarines, le beurre, le poisson, les œufs et les fromages.

Si nous considérons la statistique de Miss Fergusson, par comparaison, nous pouvons établir ce fait très intéressant : les familles atteintes de rachitisme employaient comme nourriture :

11 gr. 7 de farine ;

54 gr. 2 de pommes de terre ;

7 gr. 4 de sucre ;

4 gr. 4 d'avoine,

de plus que les familles saines ; or, nous savons que ces diverses substances favorisent ou permettent l'écllosion du rachitisme. Par contre, ces familles saines recevaient en plus : 53 gr. de lait, 3 gr. 5 de viande, 5 gr. 9 de margarines ou de beurre, 20 gr. 2 de poisson, 15 gr. 3 d'œufs et 1 gr. 5 de fromages, *toutes substances retardant ou prévenant l'apparition du rachitisme.*

En résumé, il y a dans le régime des familles rachitiques augmentation de facteurs alimentaires permettant l'évolution de cette maladie et diminution des substances ayant une action antirachitique.

Peut-être dira-t-on que ces différences sont trop faibles pour constituer une forte preuve en faveur de la théorie du liposoluble. Mais Miss Fergusson fait intervenir un autre facteur : la négligence des parents. Il est évident que des enfants au-dessous de deux ans ne pourront se procurer les substances nécessaires à leur croissance, substances qui leur font d'autant plus défaut que leur mère les abandonne. Ces pauvres bêtes seront alors soumises à un régime fait de proportion exagérée de nourriture commune et surtout de pain. Or, ce dernier est responsable de bien des cas de rachitisme ; dans les familles pauvres ou négli-

gentes on lui assigne un trop grande place comme nourriture des enfants. Il ne faut pas oublier non plus qu'il y a pour eux un taux limite de nourriture, au-dessus duquel peuvent se manifester nombre de troubles digestifs.

Le lait comme facteur antirachitique :

C'est indubitablement le lait qui doit rester l'élément principal des régimes de l'enfance, non seulement jusqu'au sevrage, mais encore plus tard.

Cela n'est peut-être pas certain dans toutes les circonstances : les travaux de Mac Collum, Simmonds et Pitz ont montré que pour qu'il y ait abondance de facteur lipo-soluble dans le lait de la mère, il faut que celle-ci trouve dans sa nourriture journalière une grande quantité de substances contenant cette vitamine. Chez l'animal, le pouvoir de synthèse des facteurs accessoires de la croissance est presque absent; cependant l'herbe est une bonne source, et une vache bien nourrie doit avoir un lait riche en lipo-soluble. Que la nourrice boive ce lait, et les substances antirachitiques qu'elle absorbera passeront dans ses glandes mammaires, et ainsi l'enfant les retrouvera dans le sein maternel.

Récemment, Hess et Unger ont montré que l'alimentation des négresses de New-York, dont les enfants nourris au sein sont presque tous rachitiques, est très souvent déficiente en graisses, car elles boivent très peu de lait. Ces constatations pourraient expliquer pourquoi le rachitisme se développe surtout en hiver, quand la nourriture des vaches à l'étable est artifi-

cielle et surtout composée d'huiles végétales.

Telle est la théorie de Mellamby ; elle a trouvé aux Etats-Unis et en Angleterre des partisans convaincus et des adversaires acharnés. De nombreuses expériences eurent lieu dans ces deux pays : les résultats furent très contradictoires.

CHAPITRE IV

Théorie de Mac Collum et Simmonds.

En 1921, Mac Collum et Simmonds reprenaient les expériences de Mellamby et ajoutaient bientôt de nouveaux éléments à la théorie du lipo-soluble.

Pour ces auteurs, il est possible de produire par le régime seul chez un animal (le rat) un état pathologique absolument semblable au rachitisme humain. Ce régime doit être :

1° *Déficient en lipo-soluble ;*

2° *Il doit contenir une disproportion spécifique du phosphate de calcium, la quantité de phosphore étant faible et celle du calcium relativement élevée.*

Voici le régime employé par les expérimentateurs :

Avoine écrasée, 40 % ; K Cl, 1 % ; Na Cl, 1 % ;

Gélatine, 10 % ; dextrine, 38,5 % ; beurre, 0,5 % ;

Gluten de blé, 7 % ; $\text{CO}_3 \text{ Ca}$, 2 %.

Ce régime est déficient en lipo-soluble et en phosphore. L'addition de 0,5 % de beurre, quantité insuffisante pour empêcher le développement de la xéroph-

talmie; suffit cependant à retarder son apparition et à diminuer ses progrès. De plus, elle augmente la survie, rend ainsi possible l'augmentation de la croissance et peut être intensifier les propriétés rachitogènes du régime. En effet, le beurre, comparé à l'huile de foie de morue, est relativement pauvre en lipo-soluble.

Les rats furent soumis à ce régime carencé pendant soixante-trois jours en moyenne. Ils purent difficilement maintenir leur poids initial; à la fin de l'expérience leur poil est terne, les yeux sont enflammés. Le thorax est fortement déformé; les articulations chondro-costales sont considérablement élargies. On constate, dans la majorité des cas, des fractures de côtes avec des cals exubérants.

Les genoux, les poignets, les chevilles sont fortement élargis ainsi que les épiphyses de tous les os longs; ceux-ci présentent une résistance très diminuée, et, à la cassure, une fragilité anormale. A la coupe de l'extrémité des pièces osseuses (tibia et fémur), on constate une zone blanchâtre entre le cartilage et la moelle osseuse que l'examen microscopique décele pour une zone de transition rachitique. La ligne de jonction entre le cartilage de conjugaison et la diaphyse est effacée, à contours peu nets. La rate est augmentée de volume.

L'examen au microscope montre de nombreuses lésions. « Le cartilage épiphysaire est irrégulièrement augmenté de volume. Le cartilage différencié est représenté seulement par quelques cellules disséminées en bouquets ou groupées en colonnes. Elles sont largement séparées les unes des autres par une substance

intermédiaire qui est beaucoup plus abondante qu'à l'état normal. Les cellules cartilagineuses qui composent ces colonnes sont aplaties, en forme de croissant, le côté concave s'ouvrant vers l'intérieur de la diaphyse. Les noyaux sont centraux ou périphériques, gros ou minces, et se colorent intensément par l'hématoxyline. Le cytoplasme contenu dans les cellules est en petite quantité et de coloration plus pâle que le noyau et que la capsule.

« Celle-ci n'a pas de contours nets et se laisse difficilement différencier des capsules cellulaires adjacentes ou de la substance intermédiaire environnante.

« Au voisinage du noyau d'ossification, la substance intermédiaire est colorée en bleu par l'hématoxyline; mais à mesure que l'on se rapproche de la zone hypertrophique, elle perd sa teinte bleue et tend à devenir jaunâtre.

« Dès qu'on avance vers la métaphyse, les cellules cartilagineuses subissent une modification remarquable. Les cellules en bouquet s'élargissent subitement, prennent une forme globuleuse ou ovale et perdent complètement leur coloration bleue. Les noyaux, participant à l'expansion des cellules, deviennent larges, ronds et vésiculeux, de teinte bleutée. La substance intermédiaire diminue, les colonnes semblent plus nettes et plus rapprochées. *La calcification du cartilage fait complètement défaut.*

« La métaphyse est composée d'éléments variés, semblables en tous points à ceux qui entrent dans la formation de l'os rachitique. On trouve des prolongements irréguliers de cartilage qui a perdu son affi-

nité au colorant et paraît à divers degrés de sa transformation en tissu ostéoïde. Sous l'action de l'éosine, il se colore en crème ou en jaune paille. Les cellules cartilagineuses sont gonflées et présentent de grandes différences morphologiques : beaucoup sont larges et rondes, quelques-unes sont minces et aplaties. Au milieu de ces grandes cellules, nous avons rencontré des groupes de petites cellules, semblables à des ostéoblastes, à noyau minuscule, coloré en foncé par l'hématoxyline ; ces formes sont surtout remarquables à l'extrémité de la diaphyse.

« Les vaisseaux sanguins sont entourés d'une gaine de substance en tout point semblable au tissu ostéoïde de l'os rachitique ; peut-être cela indique-t-il que les modifications du cartilage résultent d'une influence circulatoire. Les artères et les veines de toutes dimensions se ramifient irrégulièrement à travers la diaphyse ; elles se terminent en houpes volumineuses, comme dans les os rachitiques.

« Dans tous les os nous avons trouvé quelques légers dépôts de sels calcaires, entourés de cellules cartilagineuses et ayant à la coupe un aspect analogue à un rayon de miel. Chez quelques rats, l'on constate une formation considérable de tissu conjonctif, semblable à ce que l'on voit d'ordinaire dans le rachitisme humain.

« Sous le périoste, mince et fragile, le tissu ostéoïde présente une disposition fibrillaire. »

Mac Collum et Simmonds rapprochent les lésions anatomo-pathologiques que nous venons de décrire de celles que l'on observe d'ordinaire dans le rachitisme humain ; l'apparition du tissu ostéoïde, les modifica-

tions métaplastiques et dégénératives du cartilage dépassent tout ce que nous avons vu dans le rachitisme humain.

En résumé, la cellule cartilagineuse tend à subir une dégénérescence graduelle, une transformation en une substance homogène qu'il est impossible de distinguer du tissu ostéoïde et du tissu conjonctif des os rachitiques.

Si l'on n'ajoute pas du calcium aux régimes fautifs, il se développe de l'ostéoporose et non du rachitisme.

Voici la conclusion des auteurs américains : « Apparemment, chez les rats, les troubles profonds du dépôt des sels de chaux dans les cartilages et les os, les modifications des cellules de ces tissus, rappellent en tous points le complexe pathologique désigné sous le nom de rachitisme. Ces lésions sont produites par des troubles dans le régime du rapport optimum entre le calcium et le phosphore, et l'absence de cette substance contenue dans les graisses qu'est le lipo-soluble. »

Il semble, en considérant le résultat des expériences de Mac Collum et Simmonds, qu'en ce qui concerne le calcium et le phosphore, le rapport physiologique existant entre eux dans les régimes alimentaires est d'une importance infiniment plus grande pour assurer la calcification normale que la quantité absolue de ces sels eux-mêmes.

Une observation de Howland et Kramer semble venir à l'appui de la thèse de Mac Collum : ces deux auteurs ont constaté que la quantité de phosphore contenue dans le plasma sanguin des rachitiques est inférieure à la normale et que l'administration d'huile de foie de morue augmente le taux de phosphore.

CHAPITRE V

Discussion.

1. — **Les lésions osseuses, trouvées par différents auteurs partisans de la théorie de Mellamby, ne sont pas absolument semblables à celles constatées dans le rachitisme humain.**

Les déformations rachitiques du squelette sont bien connues ; elles sont décrites dans les traités classiques. Nous avons vu que, d'après Mellamby et ses défenseurs, les lésions osseuses produites chez les animaux en expérience étaient en tous points semblables à celles que l'on observe dans le rachitisme humain.

De nombreux expérimentateurs ont en vain essayé de les reproduire chez de jeunes chiens et de petits rats soumis à un régime déficient en lipo-soluble : ils ont souvent constaté un chapelet chondrocostal, le gonflement des régions épiphysaires et les incurvations des diaphyses. Mais l'examen microscopique n'a pas montré les altérations osseuses caractéristiques ; il y a une réduction considérable de l'épaisseur de la

paroi osseuse, exhubérance médullaire : tout se passe comme si l'os subissait une décalcification intense amenant une fragilité osseuse et par suite les fractures spontanées signalées par tous les auteurs.

Hess et Unger n'ont pas pu retrouver dans leurs expériences la prolifération anormale et aberrante des cellules, le développement excessif des vaisseaux médullaires et la raréfaction osseuse, si typiques de la période initiale du rachitisme.

Seuls Mac Collum, Simonds, Shippley et Park ont noté la transformation fibroïde de la moëlle et la production de tissu ostéoïde. Mais le processus qu'ils ont décrit diffère de celui que l'on constate dans le rachitisme humain : ici, à la période d'état, c'est « la moëlle osseuse qui prolifère et qui prend la place de la moëlle hëmo-lymphatique ; les ostéoblastes essaient de reconstituer l'os ; mais ils n'aboutissent qu'à produire ce tissu dépourvu de calcaire, ou à peu près, qu'est le tissu ostéoïde. » Or, Mac Collum note bien la présence de « petites cellules, semblables à des ostéoblastes » ; nous ne croyons pas que leurs caractères histologiques soient identiques. D'après cet auteur, les zones de tissu ostéoïde sont relativement rares et disséminées ; de plus, il n'a pu mettre en évidence la transformation fibreuse de la moëlle que chez un très petit nombre d'animaux.

Nous verrons que les troubles osseux, causés chez l'animal par les régimes dits rachitogènes se rapprochent davantage des lésions constatées dans le scorbut expérimental.

2. — **Il peut y avoir du rachitisme même quand il y a du lipo-soluble. L'absence de ce facteur dans l'alimentation n'entraîne pas toujours des lésions rachitiques ; la kératomalacie et l'arrêt de la croissance sont fréquents ; les lésions osseuses relativement rares.**

Ces derniers mois un petit nombre d'expérimentateurs ont essayé de prévenir l'apparition du rachitisme en nourrissant des animaux avec des choux, substance particulièrement riche en fat-soluble A ; les résultats ont été négatifs.

Les Professeurs Morel et Mouriquand ont fait en 1920 des expériences dont les résultats concordent avec les conclusions des auteurs américains.

Nous avons vu que Mellamby faisait rentrer dans ses régimes dits rachitogènes du pain contenant du blé à 70 % et qu'il en donnait aux petits chiens autant que ceux-ci pouvaient en consommer. Le pain à 70 % est-il donc vraiment dépourvu de lipo-soluble ? Un animal nourri exclusivement avec du pain à 70 % de taux d'extraction devient-il forcément rachitique ?

Une expérience des Professeurs Morel et Mouriquand semble répondre par la négative.

1° Chaque chien recevait quotidiennement par kilo de poids vif :

- 25 centimètres cubes de lait,

50 grammes de pain,

10 grammes de dent-de-lion crue,

Eau à discrétion.

L'addition de dent-de-lion crue apporte au régime

une quantité notable de facteur antiscorbutique ; le lait, nous le savons, est riche en fat soluble.

2° Voici la nature du pain :

Chien n° 1 : farine au taux d'extraction, 55 % ;

Chien n° 2 : farine au taux d'extraction, 80 % ;

Chien n° 3 : farine complète (blé complet moulu) ;

Chien n° 4 : farine à 80 %, plus 5 % de germes de meunerie (1).

3° Résultats : l'augmentation de poids de chaque animal a été, en 80 jours, par rapport à son poids au début de l'expérience :

Pour le chien n° 1 (farine à 55 %)..... 43,02 %

Pour le chien n° 2 (farine à 80 %)..... 48,49 %

Pour le chien n° 3 (farine complète).... 68,86 %

Pour le chien n° 4..... 85,07 %

Nous constatons ainsi que la croissance du jeune chien n° 1 a été notablement inférieure à celle des autres ; mais ce qui est surtout intéressant à signaler c'est qu'il présentait des symptômes manifestes de rachitisme, *malgré les 25 cc. de lait complet qui entraient dans son régime.*

Voici le résumé de l'examen auquel il a donné lieu :

« Rachitisme typique portant avec prédominance sur les pattes antérieures qui sont franchement arquées. Le radius présente de gros gonflements épi-

(1) On désigne sous le nom de germes de meunerie un mélange suivant :

Embryons proprement dit ...	29 %
Assise protéique.....	22 %
Péricarpe.....	41 %
Partie périphérique de l'albumen	8 %

physaires (nouures). La radioscopie montre nettement sa déformation. Les pattes antérieures sont douloureuses au palper : une pression un peu forte arrache des cris à l'animal. Les pattes postérieures sont peu touchées. Au thorax, chapelet rachitique typique. Pas d'altérations dentaires nettes. »

Concluons : *malgré la présence, en quantité abondante dans son régime, du facteur lipo-soluble, ce jeune chien est devenu rachitique.*

D'autre part, le pain à 70 %, donné par Mellamby, contient certainement du lipo-soluble, et il est étonnant que les petits animaux en expérience soient devenus rachitiques ; ne remarquons-nous pas en effet que, dans les expériences des Professeurs Morel et Mouriquand, le pain à 80 %, additionné ou non de germes de meunerie, suffit à assurer une croissance normale et empêche l'apparition de manifestations rachitiques.

Dans un autre ordre d'idées, ne voyons-nous pas aussi survenir des lésions rachitiques chez des nourrissons exclusivement nourris au sein ; or, le lait renferme évidemment une proportion notable de lipo-soluble (Hopkins).

Nous devons cependant faire une réserve : la quantité de vitamine fat-soluble doit être subordonnée à la qualité du régime de la nourrice ; si celui-ci est riche en facteurs accessoires, le rachitisme ne pourra pas se développer ; dans le cas contraire, on pourra voir survenir les manifestations osseuses caractéristiques de cette maladie.

Cette hypothèse confirmerait les données de la cli-

nique : ne constatons-nous pas chaque jour la fréquence du rachitisme chez les enfants pauvres, où les ressources pécuniaires de la famille sont insuffisantes à assurer une alimentation adéquate : le lait de vache, le beurre, les œufs sont en effet d'une cherté excessive.

Le lait ne contient donc le lipo-soluble en abondance que si l'alimentation du mammifère qui le fournit est elle-même largement pourvue de ce facteur. « On comprend que plus l'alimentation des animaux de ferme s'éloigne du type traditionnel et comprend plus de déchets d'opérations industrielles, c'est-à-dire plus de matériaux où la vitamine a pu être détruite, plus on court le risque que les aliments empruntés à ces animaux soient carencés. C'est peut-être, pour une raison de cette nature, que les enfants élevés au lait de vaches, commencent le plus souvent à présenter les signes de rachitisme au sortir de l'hiver, c'est-à-dire à la fin de la saison durant laquelle une nourriture normale des vaches est plus difficile à réaliser. »

Le bébé vient au monde avec un capital de vitamines ; il fera banqueroute si, ces réserves une fois épuisées, il ne trouve pas dans ses aliments la quantité nécessaire de substances minimales capables d'assurer sa croissance normale.

Hess et Unger ont montré que le rachitisme se développait fréquemment malgré une nourriture riche en facteur lipo-soluble. Parmi les rats soumis à un régime complet avec 6 % de beurre, ils ont noté chez quelques-uns l'apparition de chapelet costal, des fractures multiples et des gonflements épiphysaires.

Puis, faisant la contre-partie des expériences précédentes, ils soumirent de jeunes rats à un régime absolument déficient en lipo-soluble; après une période de 2 mois, les animaux maigrissaient progressivement et présentaient de la xérophthalmie. Le plus souvent la mort survenait vite : à l'autopsie, le squelette ne présentait pas de gros changements. Cependant, dans 22 cas, ils constatèrent la présence d'un chapelet costal et une fragilité anormale des os ; mais l'examen microscopique ne décela aucune lésion histologique caractéristique du rachitisme. Drummond et Coward constatent une évolution semblable chez des rats de 30 gr., dont l'alimentation était absolument déficiente en lipo-soluble (caséine, 21 % ; riz, 57 % ; sels, 5 % ; levain, 0,060).

Noël Paton, Findlay et Watson n'ont jamais pu produire le rachitisme chez de jeunes chiens nourris au lait écrémé et à la bouillie d'avoine. Dans leurs dernières expériences qui datent de mars 1922, ils ont soumis de petits chiens à un régime contenant très peu de graisse (moins de 0 gr. 05 de graisse de lait par kilo de poids du corps) ; ils ont prouvé que l'énergie totale de cette alimentation était suffisante pour assurer une croissance normale.

Mac Cann et Pappenheimer, Shippley et Mac Callum ont répété les mêmes expériences et sont arrivés aux mêmes conclusions. Daniels et Longhin ont obtenu une courbe normale de croissance pendant 60 à 80 jours chez des rats nourris exclusivement avec du lard et de l'huile de coton. Il faut se rappeler que la teneur du lard en lipo-soluble est très variable et dépend

souvent de l'alimentation du porc et des procédés de fabrication: comme les auteurs américains sont muets à ce sujet, leurs expériences donnent prise à de légères objections.

Sur le terrain clinique, Hess institua dans une pouponnière un régime de 120 grammes de lait condensé, avec un peu de céréales aux enfants plus âgés : « il y eut de nombreux troubles digestifs, mais pas un seul cas de rachitisme ». Est-il vrai de prétendre que le lait condensé ne contient pas de lipo-soluble ? Nous ne le croyons pas.

Devant les résultats négatifs obtenus par ces différents expérimentateurs, la Commission des recherches médicales de la Grande-Bretagne adopta les conclusions suivantes :

« Pendant quelques temps, les jeunes animaux peuvent croître même en l'absence de lipo-soluble ; probablement parce que nos tissus contiennent ce facteur à l'état de réserves. Celles-ci sont mobilisées quand il y a déficience ; dès qu'elles sont épuisées, la croissance s'arrête; les animaux en expérience deviennent très sensibles aux infections bactériennes et meurent précocement. »

Disons tout d'abord que l'existence même de ces réserves dans les tissus animaux est loin d'être démontrée. Emmet et Luros ont incorporé à un régime déficient en facteur A, des graisses et des glandes endocrines ; l'état général des rats ne s'améliore pas ; les lésions de la cornée et la chute de la croissance ne manifestèrent aucune tendance à la régression.

Peut-être le lipo-soluble existe-t-il dans les organes

à fonctions nobles et à tissu cellulaire très développé : foie, rein et sang par exemple. A ce sujet, on peut signaler une intéressante observation de Mac Collum : lorsqu'on jette des moutons aux fauves des ménageries, ceux-ci commencent par boire le sang, puis dévorent le foie...; ce n'est qu'en dernier lieu, et si leur faim n'est pas satisfaite, qu'ils s'attaquent aux muscles et aux autres organes.

Les différents expérimentateurs ont tous observé la fréquence des infections bactériennes chez les animaux en expérience. La carence du lipo-soluble entraîne donc dans l'organisme un état spécial de réceptivité aux diverses maladies microbiennes, et, en particulier, à la broncho-pneumonie. L'infection précède-t-elle ou non l'apparition des accidents rachitiques ? Si oui, nous trouvons facilement le rapport de cause à effet : ne connaissons-nous pas le rôle important joué par les infections dans certains cas de rachitisme ? Marcoli et Smaniotto n'avaient-ils pas conclu que c'était une ostéopathie microbienne ?

L'adjonction à un régime d'aliments riches en lipo-soluble ne prévient pas toujours le rachitisme :

Une substance contenant ce facteur en très-petite quantité, la viande, semble avoir une action anti-rachitique marquée. En examinant le tableau de Mel-lamby (page 49), nous constatons un fait qui paraît constituer une nouvelle objection à la théorie du lipo-soluble. En effet, même soumis à des régimes rachitogènes, les animaux en expérience n'ont jamais cessé de présenter un certain degré de croissance. Le régime A, par exemple, dans les expériences 43, 52 et 53,

n'empêche pas les petits chiens de gagner respectivement 1.282 gr., 3.455 gr. et 2.480 gr.; pourtant, dans ces cas, la teneur des os en calcium est faible puisqu'elle atteint à peine 22,5 % d'extrait sec, contre 32 % à l'état normal. Comment pourrions-nous comprendre que l'absence de la vitamine fat-soluble A arrête la croissance chez les rats (expériences de Mac Collum, Koren-Chevsky, etc...), sans déterminer de lésions rachitiques-type ; tandis que chez les jeunes chiens, cette carence de lipo-soluble entraînerait des troubles osseux rachitiques, tout en permettant à la croissance de suivre un cours presque normal ?

3. — Rôle des carences multiples.

I. — LA VIANDE ET LES ACIDES AMINÉS

Nous avons déjà constaté (p. 52) que la viande et ses extraits, malgré leur faible teneur en lipo-soluble, avaient un effet antirachitique marqué. Les explications présentées à ce sujet par Mellamby (p. 53) ne sont que de pures hypothèses que l'expérimentation n'a pas encore confirmé.

Rappelons brièvement le rôle important joué par la viande et les amino-acides ; nous expliquerons ainsi facilement leur action heureuse sur le métabolisme.

Déjà, en 1816, Magendie montrait qu'on ne peut pas nourrir exclusivement un animal avec des hydrates de carbone et des graisses : il meurt fatalement. Pfügler, en 1891, donna à un chien de 30 kilos, pendant sept

mois, uniquement de la viande ne contenant que très peu de graisses et d'hydrocarbonnés ; tout en lui faisant exécuter un travail musculaire considérable. Chez cet animal, l'albumine avait donc suffi à tous les besoins et à toutes les fonctions de l'organisme : nutrition et même engraissement, production de chaleur et travail mécanique.

Les cows-boys d'Argentine, isolés dans leur rancho, se nourrissent exclusivement des viandes provenant de l'abattage des bêtes de leur troupeau : jamais aucun d'eux, dans son enfance, n'a présenté de troubles rachitiques.

La viande contient de 17 à 21 % d'albuminoïdes ; sous l'action de la digestion, elles subissent une série de transformations qui aboutit à la formation d'acides aminés tels que leucine, alanine, tyrosine, tryptophane, etc...

Or, ces matériaux de démolition de la molécule albuminoïde servent à la construction des protéïques des tissus : « ils deviennent les pierres avec lesquelles se bâtit l'édifice protéïque des cellules ».

Nous connaissons le rôle nutritif spécial des acides aminés ; on a établi d'abord ce fait intéressant qu'un acide aminé cyclique, à savoir le tryptophane, est indispensable à l'entretien de l'organisme ; c'est surtout pour le tryptophane et la lysine que les résultats ont été nets : « *sans tryptophane, c'est l'entretien de l'organisme qui ne peut être obtenu ; sans lysine, c'est la croissance qu'il est impossible d'assurer* » (Lambling, Abderhalden, Hopkins, Osborne et Mendel).

Enfin, la cystine est de même nécessaire aussi bien

à l'entretien des animaux adultes qu'à la croissance des jeunes organismes.

Nous ne pouvons pas citer dans ce travail les expériences de Wilcock et Hopkins, d'Osborne et Mendel, de Johns et Finks, de Lewis ; constatons seulement avec le Professeur Hugounenq combien l'action des acides aminés est comparable à celle des facteurs dits accessoires ; comme eux ils agissent en quantité infinitésimale et leur rôle semble prépondérant dans la nutrition.

L'organisme de l'homme, celui des animaux supérieurs, est incapable d'effectuer la synthèse de certains acides aminés ; il en est de même pour les facteurs dits accessoires : les animaux semblent incapables de créer eux-mêmes ces agents, et, « tributaires du monde végétal en ce qui concerne les amino-acides, ils le sont aussi pour ce qui regarde les vitamines » (Lambling).

Nous nous expliquons ainsi facilement l'action stimulante de la viande. *La mobilisation du lipo-soluble de nos tissus sous l'influence de cette excitation du métabolisme* (hypothèse de Mellamby) nous paraît bien illusoire, si nous considérons la faible teneur de nos organes en fat soluble A.

II. — LE FACTEUR ANTISCORBUTIQUE ET L'HYDRO-SOLUBLE.

Dans la plupart des régimes étudiés par les différents auteurs, le lipo-soluble ne semble pas le seul facteur absent. Si l'hydro-soluble existe généralement en quantité suffisante, en revanche la vitamine C antiscorbutique est souvent déficiente.

Dans le règne végétal, l'hydro-soluble est très répandu. Racines, tiges, feuilles et fruits en contiennent beaucoup. Aussi les régimes de Mellamby et de Mac Collum, où le blé, l'avoine, le riz et le levain entrent en proportion relativement forte, sont-ils adéquats en facteur B.

a) Le facteur anti-scorbutique est souvent déficient :

Nous ne connaissons que peu de choses sur ce groupe de substances indispensables à la nutrition en dehors de leur action physiologique et de leur grande labilité en présence de tous les agents physiques ou chimiques. « Ce que l'on sait de mieux à leur sujet, c'est leur union aux milieux dits vivants, caractérisée par une teneur élevée en eau et une tendance à des transformations moléculaires rapides et complexes. Cette eau de végétation, véritable eau vivante, en est le substratum immédiat. Elle constitue un milieu physico-chimique spécial, nécessaire à l'organisme » (Mouriquand et Michel).

Dans les régimes de Mellamby, nous trouvons 175 cc. de lait par jour et par animal ; Givens et Cohen ont découvert la teneur relativement faible du lait en facteur anti-scorbutique ; ils ont démontré que pour prévenir le scorbut expérimental du cobaye, il fallait arriver chez lui à des doses énormes, 100 à 120 cc. par jour, soit en moyenne le quart du poids de l'animal.

N'oublions pas que les expériences de Mellamby s'adressent à de jeunes chiens dont le poids moyen est de 4 kilos ; dans ces conditions, il nous semble que 175 cc. de lait sont manifestement insuffisants pour

assurer un taux normal de facteur antiscorbutique.

L'avoine écrasée, employée par Mac Collum, présente la même carence : la vitamine, est complètement absente dans les graines (Funk, Holst et Frolich, Weill et Mouriquand), alors qu'elle existe en abondance dans les mêmes tissus transformés simplement par une germination assez prolongée (Weill et Mouriquand); ici tel n'est pas le cas, car notre organisme est incapable d'assurer cette synthèse.

Le pain a subi dans le cours de sa fabrication d'importantes manipulations : la labilité extrême du facteur antiscorbutique, sa très grande fragilité nous permettent de penser qu'il n'a pas pu résister au broyage et au pétrissage du blé.

Le riz présente les mêmes défauts : en nous plaçant simplement sur le terrain clinique, Mouriquand a eu l'occasion d'observer quelques cas de scorbut fruste à la suite d'un séjour prolongé dans les tranchées, avec ration composée exclusivement de riz et de viande de conserve.

Enfin, Mellamby, dans son régime D, donne 3 cc. de jus d'orange ; quoique cette dose soit faible, elle pourrait retarder l'apparition des troubles..., mais l'auteur anglais oublie totalement de nous donner les résultats de cette série d'expériences

Lorsque Drummond et Coward (p. 71) ajoutaient à leur régime 0,05 cc. de jus d'orange : « les troubles oculaires étaient moins fréquents et moins sévères ; la courbe du poids remontait rapidement ».

La conclusion est évidente : *dans les régimes de Mellamby et de Mac Collum, il existe une carence relativement forte de facteur antiscorbutique.*

b) Le scorbut est différent du rachitisme ; cependant les deux peuvent coïncider et coïncident fréquemment, aussi bien dans l'expérimentation qu'en clinique.

Au cours de ces dernières années, une évolution très intéressante s'est produite au sujet des relations existant entre le rachitisme et le scorbut.

La connaissance des diverses manifestations du type scorbutique a été grandement facilitée par l'expérimentation, grâce aux recherches d'Holst et Fröhlich, de Weill et Mouriquand, et d'un grand nombre d'auteurs anglais et américains.

Que constatons-nous dans le scorbut expérimental ?

« Chez le cobaye, le poil se hérisse, la vivacité diminue, les jointures se tuméfient et deviennent douloureuses. Peu à peu l'état s'aggrave, les os se ramolisent et même peuvent se fracturer spontanément au voisinage des épiphyses. A l'autopsie, le tissu osseux est raréfié et les travées spongieuses des épiphyses ont disparu. Il en résulte un état vacuolaire marqué et une fragilité osseuse souvent extrême. Les os ont une consistance cartonneuse et se laissent couper avec la plus grande facilité. La colonne vertébrale et les parois crâniennes présentent des altérations identiques. »

L'on a déjà signalé la fréquence du chapelet costal, le « pseudo-chapelet rachitique » retrouvé chez les cobayes scorbutiques. Nous avons eu l'occasion d'en examiner quelques-uns dans le laboratoire du Professeur Mouriquand.

Les leçons de la clinique viennent appuyer les don-

nées de l'expérimentation. La maladie de Barlow se caractérise surtout par la prédominance des manifestations osseuses avec gonflements douloureux juxtapophysaires et pseudo-paraplégie pouvant aller jusqu'aux fractures spontanées.

Il existe fréquemment une coexistence telle des signes de scorbut et de rachitisme que les auteurs allemands avaient fait du scorbut infantile une forme de rachitisme aigu ; Barlow lui-même, l'école anglaise et française ont prouvé la fausseté de cette interprétation.

Dernièrement, Hess et Unger ont fait remarquer que les nouures des côtes, soi-disant caractéristiques du rachitisme, n'étaient pas toujours dues à cette maladie ; souvent même elles avaient pour origine le scorbut infantile. Ils citent de nombreux cas de chapelet costal guéris par un régime antiscorbutique, alors que l'huile de foie de morue n'avait donné aucun résultat.

Schwartz, ayant examiné près de 5.000 enfants, arrive aux mêmes conclusions.

Ainsi donc, les expériences de Mellamby donnent prise à une objection sérieuse : *dans ses régimes il y a à la fois carence de lipo-soluble et de facteur C.* Connaissant la coexistence fréquente du rachitisme et du scorbut, l'analogie qui existe parfois entre les lésions macroscopiques ; si nous nous rappelons d'autre part que les troubles observés par Mac Collum et Mellamby ne sont pas caractéristiques du rachitisme, *nous nous demandons si l'absence de la vitamine C ne joue pas un grand rôle dans l'apparition des troubles osseux et*

des manifestations morbides signalés par ces auteurs ; l'action du lipo-soluble ne serait-elle qu'accessoire ? N'y a-t-il pas là une carence multiple ? Il existe donc des rapports étroits entre le régime rachitogène et scorbutigène ; il n'y a cependant pas d'action directe : ce sont des carences parallèles, mais non convergentes.

c) Les sels :

Mac Collum et Simmonds semblent confirmer le rôle accessoire du lipo-soluble dans la pathogénie du rachitisme. Leur théorie met au premier plan le rapport optimum qui doit exister entre le calcium et le phosphore.

Nous avons vu dans notre historique que déjà depuis de longues années, de nombreux auteurs avaient conclu : le rachitisme est dû à un trouble des échanges phospho-calcaires au niveau des os en voie de développement. Pour eux, le défaut de calcification est la lésion essentielle. Il a été attribué soit à ce que l'aliment ne renferme pas suffisamment de phosphate calcique (Chossat, Dibelt, Aron), soit à ce que cette substance est mal assimilée (Seeman et Zander, Wegner, Bouchard, Sweifel), soit à ce qu'elle est désassimilée en excès sous l'influence d'une dyscrasie acide (Heitzmann, Baginski).

Mac Collum et Simmonds apportent un élément nouveau : le rôle de la disproportion spécifique du phosphate de calcium, la quantité de phosphore étant faible et celle du calcium relativement élevée.

Nous avons déjà montré qu'il n'existait pas une

complète analogie entre les lésions qu'ils ont décrites et celles que l'on rencontre dans le rachitisme humain.

C'est plutôt « l'ostéoporose pseudo-rachitique », « un manque d'ostéogénèse active » (Drummonds), obtenue autrefois par Tripier en nourrissant des animaux avec un régime composé de substances pauvres en chaux.

Il est intéressant de signaler le rôle secondaire qu'ils font jouer au facteur lipo-soluble : « la xérophtalmie et les troubles cutanés sont peut-être dus à cette carence, mais les troubles osseux semblent se rattacher surtout au rapport du phosphate de calcium ».

L'absence de la vitamine antiscorbutique, nous l'avons déjà dit, est pour nous à la base de la pathogénie des lésions osseuses observées et décrites par ces différents expérimentateurs.

Le système osseux est le miroir de la nutrition ; miroir fidèle qui réfléchit vite et bien toutes les perturbations qui peuvent survenir dans le métabolisme.

Nous savons que les vitamines, agissant en quantité infinitésimale, sont indispensables à ce métabolisme ; quoi d'étonnant alors que l'absence de l'une d'entre elles, antibériberique, antiscorbutique, n'importe ! entraîne rapidement des lésions du squelette.

Nous rappellerons que pour la croissance et le développement du squelette, les corps minéraux (Ph, Cl, S, K, Na, Fe, Mg, Mn, I, etc...) sont aussi indispensables que les facteurs accessoires et que certains constituants du complexe protéique. Il nous semble difficile que dans les régimes spécifiques employés, ces

minéraux soient en quantité et surtout en qualité suffisante. Hypnotisés par la recherche d'une alimentation privée de lipo-soluble, les expérimentateurs n'ont peut-être pas prêté une attention suffisante à ce côté de la question. Les conceptions récentes des balancements physiologiques des divers sels (ex.: rapport optimum du P et du Ca contenus dans le phosphate de chaux) et leurs relations avec les phénomènes biologiques, compliquent encore le problème. La méthode idéale consisterait à observer les effets de régimes synthétiques où le taux de chaque corps pourrait être réglé à la fois en quantité et en qualité.

Dans les expériences de Mac Collum et Simmonds, l'apport d'un taux suffisant de phosphate de chaux, de chlorure de sodium et de potassium, de carbonate de calcium et le rapport optimum de P et de Ca jouent le principal rôle dans l'arrêt des lésions rachitiques ; l'action du fat soluble paraît accessoire.

L'apparition du syndrome rachitique dans toutes ces expériences est dû, semble-t-il à *la carence multiple de lipo-soluble et d'éléments anorganiques.*

4. — **Arguments thérapeutiques contre la théorie exclusive de Mellamby.**

L'huile de foie de morue, le beurre, etc..., contiennent effectivement du lipo-soluble ; mais ils renferment à côté de lui une multitude d'autres éléments connus ou inconnus qui peuvent jouer un rôle essentiel dans le développement du squelette.

L'huile de foie de morue, le beurre, le jaune d'œuf sont toujours employés par les différents expérimen-

tateurs pour arrêter la marche des lésions dues à la carence du lipo-soluble.

A ce sujet, une expérience récente de Mac Collum, Simmonds, Shippley et Park est absolument caractéristique : ils soumirent des rats à un régime privé de lipo-soluble ; ils en sacrifièrent quelques-uns et remarquèrent que leurs os étaient peu ou pas calcifiés ; pendant huit jours, les animaux survivants reçurent une proportion notable d'huile de foie de morue : dans leur squelette, l'autopsie montra un dépôt très net de calcium.

Certes, ces substances contiennent le facteur accessoire en quantité appréciable ; tous les auteurs sont d'accord sur ce point ; mais elles renferment aussi une multitude d'autres éléments dont l'importance capitale dans le développement du squelette et dans l'évolution harmonieuse de la croissance commence à peine à être démontrée.

Outre les corps gras ordinaires, nous trouvons dans l'huile de foie de morue des lécithines, des substances phosphorées et iodées (0,002 %), des bases analogues aux ptomaïnes et qui ont été isolées par le Professeur Gautier.

Il existe des lécithines dans presque toutes les cellules animales et végétales. Le jaune d'œuf en contient une grande quantité. On en trouve surtout chez les animaux supérieurs : 11 % dans la substance du cerveau et 2 à 3 % dans le foie. Ce qui ajoute à l'intérêt de ce corps, c'est sa présence dans tous les tissus en voie de développement : jaune d'œuf, spermatozoïdes, globules blancs, spores, levures.

Il résulte des travaux de Desgrez que l'action physiologique des lécithines est très comparable à celle des glycérophosphates. Elles exercent sur les échanges nutritifs une influence favorable qui se manifeste par une augmentation de l'urée, de l'azote total et du coefficient azoturique. L'appétit et le poids des animaux augmentent.

Mais, objectera-t-on, l'action stimulante des graisses phosphorées que sont les lécithines, n'est-elle pas due simplement à leur teneur en lipo-soluble ? Nous ne le croyons pas. Il faut considérer plutôt ces corps gras comme une réserve de phosphore. Les effets heureux qu'ils produisent sur l'organisme sont en tous points semblables à ceux qu'on observe en clinique au cours de la médication phosphorée. Chez les animaux, sous l'influence de faibles doses, longtemps continuées, on observe un développement beaucoup plus marqué du système osseux ; la formation du tissu compact est favorisée ; dans les os longs, l'écorce osseuse devient plus épaisse (Wegner et Kassowitz).

« Il est classique de dire que chez les enfants rachitiques il y a déficit de phosphate de chaux ? Soit. Mais pourquoi y a-t-il déficit de phosphate de chaux chez ces enfants ? Est-ce parce que leur nourriture n'a été ni assez phosphatée, ni assez calcaire ? Pas le moins du monde, car la plupart de ces enfants ont eu à leur disposition une nourriture essentiellement phosphatée et calcaire ; mais, pour une raison que nous ignorons, ils n'ont pas pu utiliser intégralement le phosphore et la chaux de cette alimentation. »

L'huile de foie de morue apporte aux jeunes ani-

maux en expérience et aux petits enfants dans la clinique le phosphore et la chaux nécessaires à leur croissance sous une forme éminemment absorbable ; n'a-t-on pas dit que c'était la plus absorbable des huiles animales !

C'est là, pensons-nous, tout le secret de leur action, aussi bien chez les chiens de Mellamby que chez les petits Viennois d'Harriet Chick et d'Elsie Dabyell !

D'autres arguments viennent appuyer notre interprétation : tous les auteurs ont noté l'influence favorable des légumineuses et des semences sur les animaux en expérience ; les partisans de Mellamby rattachent cette action à leur richesse en lipo-soluble ; n'est-il pas plus scientifique, avec les données que nous possédons actuellement, de se rappeler que parmi les tissus végétaux, ce sont les semences de légumineuses qui renferment les plus grandes proportions de lécithines, et par cela même de phosphore et de calcium !

Si le rachitisme est si rare chez l'enfant nourri au sein maternel, c'est peut-être que le lait de femme contient 0,06 % de lécithines. Enfin, dans les expériences de Mellamby, que voyons-nous ? Les chiens du régime C renfermant 175 cc. de lait *écrémé* ont une croissance beaucoup plus faible que les chiens soumis au régime A et B, qui contient 175 cc. de lait *entier* (expériences numéros 138 et 140) ; l'écémage n'a-t-il pas fait disparaître une notable proportion de lécithines, et n'est-ce pas là l'explication de ce phénomène ?

Tout ce que nous venons d'écrire pour l'huile de

foie de morue se rapporte à plus forte raison au beurre et au jaune d'œuf dont la teneur en lécithines varie de 0,40 à 0,60.

A côté des lécithines, l'huile de foie de morue contient un métalloïde dont l'action sur la nutrition est connue depuis de longues années...; mais la découverte de l'iode par Baumann dans la thyroïde et les parathyroïdes, les travaux d'Oswald, de Kendall et d'Armand Gautier, les hypothèses d'Hertoge et d'Ausset sur le rôle de ces glandes endocriniennes dans la pathogénie du rachitisme, ont fait soupçonner le rôle important que devait jouer ce corps au sein de l'organisme humain.

Sans vouloir, comme ces derniers auteurs, rattacher le rachitisme à une insuffisance thyroïdienne, nous croyons que les effets heureux de l'huile de foie de morue chez les chiens de Mellamby sont dus en partie à l'action eutrophique de l'iode.

Ici encore, les aliments les plus riches en iode sont les végétaux (carottes, asperges, haricots verts, champignons), la chair et les huiles de poisson. Il est intéressant de constater que la plupart des corps contenant de notables proportions de lipo-soluble sont aussi riches en iode et en lécithines.

Enfin le Professeur Gautier a encore extrait de l'huile de foie de morue un corps extrêmement important, l'acide morrhuique, dont le rôle dans la nutrition n'est pas encore complètement défini.

HUILE DE FOIE DE MORUE ET SCORBUT

Cette action favorable de l'huile de foie de morue sur la trophicité osseuse de l'enfant n'est pas générale à tout le règne animal. Dans le laboratoire de pathologie générale, au cours de recherches entreprises sous la direction du Professeur Mouriquand et du Docteur Michel, nous avons étudié l'action de certains aliments gras par rapport au facteur antiscorbutique. Nous avons soumis des cobayes à un régime de 30 gr. d'orge, 10 gr. de jus de citron cru, auquel nous avons ajouté respectivement 2 cc. 5 d'huile d'olive, 5 gr. de beurre ou 2 cc. 50 d'huile de foie de morue. Les sujets à l'huile d'olive et au beurre n'ont présenté aucune lésion du type scorbutique; leur autopsie n'a révélé aucune altération du squelette. Par contre les résultats obtenus avec l'huile de foie de morue ont été tout à fait imprévus : les 10 cobayes à ce régime sont tous morts entre le 29^e et le 107^e jour et, à l'autopsie, nous avons régulièrement constaté des lésions indiscutables du type scorbutique : ramollissement osseux, aspect vacuolaire des épiphyses; seules les hémorragies interstitielles n'ont été notées que dans deux cas. Les cobayes de ce groupe ont présenté en outre des troubles cutanés remarquables, avec poil hérissé et gras.

Nous avons été frappé par cette action de l'huile de foie de morue qui, au point de vue de la nutrition osseuse, s'est comportée comme l'extrait thyroïdien dans les recherches entreprises par Mouriquand et Michel, sur les effets de l'exagération du métabolisme vis-à-vis de la substance antiscorbutique.

Aussi avons-nous pensé à une action possible de l'iode, qui, on le sait, constitue l'un des éléments importants de ces deux médicaments. D'autres cobayes ont donc reçu une ration quotidienne d'iode correspondant exactement à la quantité apportée par les 2 cc. 5 d'huile de foie de morue : à ce régime aucun animal n'a présenté la moindre réaction pathologique et l'autopsie est restée entièrement négative.

Que prouvent ces résultats dont nous avons été les premiers surpris ? Ils démontrent l'imprudence qu'il y a à identifier purement et simplement des facteurs non identifiés avec les aliments qui les renferment. *« Beurre et huile de foie de morue dans un régime ne veulent pas dire simplement lipo-soluble et il y a lieu de tenir compte, à côté de ce dernier, des autres substances aussi multiples que complexes qu'apportent ces aliments »* (Mouriquand et Michel.)

Ainsi que nous envisageions l'huile de foie de morue, le beurre, le jaune d'œuf, c'est-à-dire toutes substances riches en lipo-soluble, nous sommes plutôt porté à considérer leur action antirachitique comme ne dépendant pas ou ne dépendant pas uniquement de cette vitamine. Il est important, croyons-nous, de ne pas faire abstraction de leur teneur en lécithines, en iode, et en composés encore mal connus, mais dont les effets heureux sur le métabolisme des enfants rachitiques sont scientifiquement démontrés.

5. — Rachitisme, soleil et lumière.

Avant de terminer cette modeste étude, il nous semble intéressant d'exposer les recherches récentes des auteurs américains, montrant le rôle important joué par le facteur lumière dans l'étiologie et le traitement du rachitisme.

Hess et Unger ont prouvé tout dernièrement qu'il était possible de guérir cette maladie par de courtes et fréquentes expositions aux rayons de soleil; Huldchinsky et Shermann ont obtenu des résultats thérapeutiques favorables grâce aux rayons produits par la lampe à vapeur de mercure.

1° *L'expérimentation.* — A titre documentaire nous allons résumer les expériences de Hess et Unger.

Ces auteurs soumettent un lot de rats blancs à un régime rachitogène. Une série de ces animaux est placée dans une obscurité absolue (lot n° 1); dans les mêmes conditions d'existence, une autre série est exposée, 4 à 5 fois par semaine, aux rayons directs du soleil pendant une durée de 15 à 30 minutes (lot n° 2).

Après une période de 3 semaines, les recherches aux rayons X et l'examen histologique des os ne décèle aucune lésion rachitique chez les animaux du lot n° 2; par contre les rats du lot n° 1 présentaient toutes les traces d'un rachitisme actif, malgré l'addition à leur régime de 25 mmgr. de phosphore. Nous devons noter cependant que, si on élève ce taux à 75 mmgr., on prévient l'apparition des lésions rachitiques.

Powers, Park et Shippley sont arrivés aux mêmes conclusions (l'exposition à la lumière solaire directe

dura 642 heures pendant 62 semaines) : « la lumière solaire semble permettre à l'organisme de mettre en œuvre des mécanismes régulateurs, qui, autrement, seraient inopérants ou inefficaces ».

2° *La Clinique.* — Hess et Unger ont appliqué à la Clinique les données de l'expérimentation. Les enfants, âgés de 6 à 12 mois, sont exposés à la lumière solaire pendant une durée variable selon l'intensité des rayons et la délicatesse de la peau. « Avant le traitement, la majorité des bébés présente les symptômes cliniques habituels du rachitisme moyen et, à l'examen radiographique, des lésions caractéristiques. Le taux de phosphore contenu dans le sang est faible. Pendant la cure, les stigmates rachitiques s'atténuent et disparaissent; l'état général s'améliore rapidement. La quantité de phosphore augmente progressivement chaque mois : de 3 mmg. 5 par 100 cmc. de sang, il s'élève graduellement à 4 mmgr. »

Rien de plus naturel que de conclure : si le rachitisme est une maladie saisonnière, apparaissant surtout au printemps, c'est que, pendant tout l'hiver, les petits enfants sont privés des rayons bienfaisants du soleil !

Pour agir, la lumière doit être directe et non réfléchie. Le taux de croissance et la pigmentation plus ou moins accentuée de la peau, constituent, pour les auteurs américains, des considérations importantes.

Certes nous ne méconnaissons pas l'action favorable de l'héliothérapie; mais nous ne dirons pas, avec certains expérimentateurs, que « le soleil est tout, le ré-

gime rien ou peu de chose ». A mesure que nous avançons dans cette étude, nous constatons à chaque instant la multiplicité des facteurs qui peuvent intervenir dans la pathogénie de cette maladie complexe qu'est le rachitisme. Hygiène alimentaire, maladies infectieuses, intoxications chroniques, carence de lipo-soluble, lumière et soleil, autant de causes qui semblent souvent s'associer pour favoriser ou créer le syndrome rachitique !

6. — Isolement du lipo-soluble.

Pour admettre que le lipo-soluble est véritablement la vitamine antirachitique, il faudrait posséder cette dernière à l'état pur, ce qui est loin d'être le cas.

Si Funk, en 1913, put donner de la vitamine anti-béribérique une formule chimique ($C_{17} H_{18} O_4 Az$ $Az O_3 H$), pour le facteur A, nous sommes loin de l'exactitude de pareilles données. Une seule chose est connue et indiscutable : son existence dans les graisses animales et dans les végétaux ; un seul fait expérimental et clinique semble bien établi : son absence entraîne la xérophthalmie, des troubles cutanés intenses et l'arrêt de la croissance.

CONCLUSIONS

Nous ne croyons pas que le rachitisme soit dû exclusivement à la carence du lipo-soluble. « Ne retrouverait-on pas ce facteur en grande quantité dans tous les aliments de la première enfance ? Expliquer cette maladie par l'absence de ce qui est un élément presque universel de la nourriture des enfants me paraît une conception étroite de l'étiologie protéiforme du rachitisme » (Pritchard). Si cette opinion était vraie, ce que l'on regarde comme un résultat complexe de la civilisation serait banni par un peu d'huile de foie de morue... et malheureusement il n'en est pas ainsi.

Ainsi avec les données que nous possédons, il nous semble audacieux de faire rentrer le rachitisme dans le grand cadre des maladies par carence : actuellement, les véritables syndrômes de carence peuvent se résumer en trois mots : états béri-bériques, états scorbutiques et xérophtalmie. Peut-être le rachitisme, comme la pellagre, est-il une maladie à carences multiples, avec comme action favorisante ou peut-être causale, toutes les infections ou intoxications chroniques du premier âge.

De nouvelles expériences sont donc nécessaires avant d'affirmer le rôle du lipo-soluble dans la pathogénie du Rachitisme : cependant les travaux de Mel-lamby, de Mac Collum et de tous les auteurs américains constituent un progrès intéressant : ils ont mon-

tré qu'il fallait attacher aux graisses plus d'importance que jadis ; ils ont prouvé qu'il existait dans leur intimité une substance dont l'absence prolongée dans l'alimentation se traduit par un arrêt de la croissance et par des lésions trophiques du côté de la peau et surtout de la cornée : *NOUS L'APPELLERONS SIMPLEMENT LA « VITAMINE ANTIXEROPHTALMIQUE »*, *NOUS NE POUVONS PAS DIRE « ANTIRACHITIQUE »*.

CONCLUSIONS

I. — Le régime alimentaire de l'enfant joue un rôle de première importance dans la pathogénie du rachitisme ; mais le mécanisme de son intervention reste encore mystérieux.

II. — L'existence d'une vitamine antirachitique, invoquée par Funk ne constitue encore qu'une hypothèse invérifiée.

III. — La carence du facteur lipo-soluble dans ses rapports avec l'apparition du rachitisme, signalée par Mellamby, constitue une opinion intéressante ; mais ici encore les preuves sont loin d'être assez concluantes pour permettre d'attribuer au rachitisme une théorie univoque de ce genre.

IV. — L'existence du facteur lipo-soluble est absolument démontrée ; son absence entraîne l'apparition de troubles cutanés et oculaires (xérophthalmie), sans que les lésions caractéristiques du rachitisme soient d'une coexistence constante ou même fréquente.

V. — Les aliments dits antirachitiques, l'huile de foie de morue en particulier, contiennent évidemment du lipo-soluble ; mais ils apportent en outre une multitude de substances connues ou inconnues, dont l'action sur le système osseux et sur la croissance, non seulement n'est pas déterminée, mais commence à peine à être entrevue. Il en est de même pour les œufs, le lait frais, etc...

VI. — La clinique nous montre l'importance, en dehors de l'alimentation, de facteurs tels que l'absence de lumière solaire, l'entassement, les maladies infectieuses, etc.. Leur mode d'action n'est pas encore élucidé ; peut-être interviennent-ils dans la nutrition en modifiant le métabolisme dans un sens ou dans l'autre ?

VII. — Pour le moment, et jusqu'à l'apparition de données nouvelles plus précises, le plus sage est de s'en tenir à la théorie éclectique du professeur Marfan : « Le rachitisme est la conséquence des réactions que peuvent provoquer dans la moelle osseuse et le cartilage de l'enfants du premier âge, toutes les infections et intoxications chroniques. »

VIII. — Il importe en outre de tenir compte des théories nouvelles ci-dessus exposées et d'en poursuivre la vérification tant par l'étude clinique que par les recherches expérimentales.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
MOURIQUAND.

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 13 Juin 1922.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'avons pas songé à donner ici une bibliographie complète du rachitisme; nous renvoyons pour elle aux Traités spéciaux et en particulier à l'article « Rachitisme » du Professeur Marfan (*in Traité de Médecine*, de Brouardel et Gilbert).

Nous ne citerons que les auteurs qui, à notre connaissance, se sont occupés directement de la question des rapports du rachitisme avec la carence.

Nous ajoutons à cette bibliographie l'exposé des travaux sur la carence faits au laboratoire de pathologie générale de la Faculté de Médecine de Lyon.

Annotations the Lancet : 14 octobre 1911, p. 1.087 : relation du phosphore contenu dans différents régimes avec les maladies de la nutrition.

BELL et DOISY. — *J. Biol. Chem.*, 1920, XLIV, p. 55.

BLAND SUTTON. — Maladies des os chez les animaux sauvages. *Trans. path. Soc. of London*, XXXV, 1884, p. 468.

BRUTON SWETT. — Etiologie du rachitisme. *Brit. Med. Journ.*, n° 3.182, p. 1.067, déc. 1921.

BULL. — *Journ. of Comp. path.*, XXI, 1918, p. 193.

DALYELL. — *Brit. Med. Journ.*, 31 july 1920.

- DANIELS et LONGHLIN. — Une déficience des laits traités par la chaleur. *J. Biol. Chem.*, 1920, XLIV, p. 381.
- DIBBELT. — *Deutsche Med. Woch.*, 12, 551; 1913.
- DODDS. — Désordre pancréatique dans le rachitisme. *Brit. Med. Journ.*, avril 1922, n° 3.196, p. 51.
- EMMET et LUROS. — Absence d'une vitamine lipo-soluble dans certaines glandes endocrines. *J. Biol. Chem.*, 1919, XXXVIII, p. 44.
- ERDHEIM. — Rachitis und Epithelkörperchen, 1914.
- FUNK. — Die vitamine. (Wiesbaden-Verlag, von J.-F. Bergmann, 1914.)
— *Journal of State Medicine*, juin 1912, xx, p. 341.
- FUNK et MACALLUM. — Etudes sur la croissance. *Journ. Biol. Chem.*, 1915, XXIII, 413.
- FUNK et MACALLUM. — Etudes sur la croissance : valeur comparative du lard et du beurre. *Journ. of biol. chem.*, 1916, XXVII, p. 51.
- HALIBURTON et DRUMMOND. — Valeur nutritive des margarines. *Journ. of physiol.*, t. 41, 1917, p. 235.
- HALIBURTON. — Vitamines dans les margarines. *Brit. Med. Journ.*, déc. 1920, n° 3.120, p. 951.
- HANSEMAN. — *Berl. Klin. Woch.*, 629, 670, 1906.
- HART et MACALLUM. — Influence des rations restreintes sur la croissance. *Journ. Biol. Chem.*, 1914, XVII, p. 44.
- HESS. — *British Med. Journ.*, 1920, II, p. 154.
— *Journ. Am. Med. Associat.*, 1920, vol. 74, p. 217.
— Nouveaux aspects des maladies de la nutrition. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 76, 694, 12 mars 1921.
— Aspect normal du problème du rachitisme. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 22 avril 1922, vol. 78, p. 1.177.
- HESS et FISH. — Scorbut infantile, le sang, les vaisseaux, le régime, 1914, p. 11.

- HESS et GÜTMANN. — Traitement du rachitisme par les rayons de soleil : altérations chimiques du sang. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1921, xix, p. 31.
- HESS et UNGER. — *Journal Amer. Med. Assoc.*, vol. 69, 1917, p. 1.583.
- *Journ. Amer. Med. Assoc.*, LXXI, p. 941, 1918.
 - L'alimentation des nourrices nègres à New-York. *Journ. Am. Med. Associat.*, 70, 900, 30 mars 1918.
 - Rôle clinique de la vitamine lipo-soluble, ses relations avec le rachitisme. *Journ. Med. Associat.*, 1920, 74, 217.
 - Une interprétation des variations saisonnières dans le rachitisme. *Am. Journ. Dis. Child.*, mai 1920.
 - Rachitisme expérimental : son traitement par l'exposition à la lumière solaire. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1921, xviii, p. 288.
 - Rachitisme expérimental. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1921, xix, p. 8.
- HODGSON. — *Lancet* 1921, II, 945.
- HULDCHINSKY. — Die Behandlung der Rachitis durch Ultravioletbestrahlung. *Zeitschr. f. orthop. chir.*, 89, 426, 1920.
- KASSOWITZ. — *Praktische Kinderheilkunde*, Berlin, 1910.
- KORENCHESKY. — Rachitisme expérimental chez les rats. *Brit. Med. Journ.*, oct. 1921, n° 3.171, p. 547.
- KOUTTS. — Recherche sur la poudre de lait. *Report to Local Govt. Board, New Series*, 116, 1918.
- MAC COLLUM et DAVIS. — Isolement de la substance du beurre qui exerce une influence stimulante sur la croissance. *Journ. Biol. Chem.*, 1914, xix, p. 245.
- Influence de certaines graisses végétales sur la croissance. *Journ. Biol. Chem.*, 1915, xxi, p. 179.
 - Influence de la composition et du taux de minéraux dans la ration sur la croissance et la reproduction. *Journ. Biol. Chem.*, 1915, xxi, p. 615.

- Causes de la perte de la valeur nutritive du lait chauffé. *Journ. Biol. Chem.*, 1915, XXIII, 246.
- Les facteurs essentiels du régime durant la croissance. *Journ. Biol. Chem.*, XXIII, p. 231.
- MAC COLLUM, SIMMONDS, SHIPPLEY et PARK. — Production du rachitisme par des régimes pauvres en phosphore et en lipo-soluble A. *Journ. Biol. Chem.*, 1921, XLVII, p. 507.
- *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1920-21, XVIII.
- MAC COLLUM, SIMMONDS et PARSONS. — Les propriétés alimentaires de la pomme de terre. *Journ. Biol. Chem.*, XXXVI, p. 197, 1918.
- MAC COLLUM, SIMMONDS et PITZ. — Les rapports des facteurs alimentaires fat-soluble A et water-soluble B avec les propriétés excitatrices de la croissance du lait. *Journ. Biol. Chem.*, XXVII, p. 33, 1916.
- Distribution du lipo-soluble A dans les plantes. *Am. Journ. of Physiol.*, t. XLI, p. 361, 1916.
- *Journ. Biol. Chem.*, 1916, XXV, p. 105.
- MACKAY. — Effets sur le jeune chat d'un régime déficient en graisses animales. *Journ. Biol. Chem.*, 1921, XV, 19-27.
- Observations de cas de rachitisme. *Brit. Med. Journ.*, déc. 1920, n° 3.129, p. 929.
- MAC CARRISSON. — Maladie de déficience; les désordres gastro-intestinaux. *Brit. Med. Journ.*, 1920, n° 3.103, p. 822.
- MARFAN. — Rachitisme, in *Traité de Médecine et de Thérapeutique de Brouardel et Gilbert*, t. III, 1896.
- Les troubles digestifs dans le rachitisme. *Presse Médicale*, 18 nov. 1908, n° 93, p. 745.
- MARFAN, BAUDOUIN et FEUILLIÉ. — Lésions de la moelle osseuse dans le rachitisme. *Soc. de Biol.*, 29 mai 1909, p. 862.
- MARFAN. — Quatre mémoires. *Journ. de Physiol. et de Path. générale*, 1909.

— Rachitisme : in *Nouveau Traité de Médecine*, Brouardel, Gilbert et Thoinot, fasc. 39, p. 234.

— Le Rachitisme et sa pathogénie. *Actualités Médicales*. Baillères et fils, 1911.

Medical Research Committee. — Facteurs accessoires de la nourriture. *Special Report*, Series n° 38, 1919.

MELLAMBY. — Rachitisme expérimental. *Lancet*, 9 mars 1919.

— Rachitisme expérimental. *Lancet*, 15 mars 1919, p. 409.

— Quelques déficiences dans le régime et leur signification pathologique. Lecture I: 20 mai 1922, n° 3.203, p. 790. — Lecture II: 27 mai 1922, n° 3.204, p. 831.

PAUL MICHEL. — Essai sur la carence alimentaire. *Thèse de Lyon*, 1916.

MIGUET. — Contribution à l'étude comparative de la valeur alimentaire des différentes parties du grain de blé. *Thèse de Lyon*, 1920 (section pharmacie).

MOREL, MOURIQUAND et MIGUET. — Rachitisme expérimental chez le chien par consommation de pain blanc. *Soc. des Hôp. de Lyon*, 14 oct. 1919.

MOURIQUAND. — L'apparition de la substance antiscorbutique au cours de la germination des graines (réponse à M. Netter, *Société de Biologie*, 6 juillet 1918).

— La diététique sur le front. *Archives de Médecine et de Pharmacie militaire*, sept. 1915.

— L'alimentation aux armées. *Lyon Médical*, octobre 1915.

— *Journal Médical français*, avril 1920, 7 articles.

— Notions de diététique pratique découlant de l'étude des maladies par carence et des recherches récentes sur la biochimie alimentaire. *Journal de Médecine et de Chirurgie pratique*, 10 sept. 1920.

— La notion de carence en diététique pratique. *La Médecine*, août 1920.

MOURIQUAND et Paul MICHEL. — Dessiccation et perte du pouvoir antiscorbutique des végétaux frais. *Soc. de Biolog.*, 17 mai 1920.

— Le sirop antiscorbutique est-il antiscorbutique ? *Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 1^{er} juin 1920.

— Parallélisme entre le degré de dessiccation et la perte du pouvoir antiscorbutique des végétaux frais. *Soc. de Biologie*, 20 déc. 1920.

MOURIQUAND. — A propos de la communication de M. Reville sur l'alimentation carencée et troubles nutritifs profonds du type scorbutique chez un enfant de 6 ans. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 7 déc. 1920.

MOURIQUAND et P. MICHEL. — Accidents du type scorbutique chez des animaux à une alimentation normale, non carencée, soumis à l'action de l'extrait thyroïdien. *Soc. de Biol.*, 20 déc. 1920.

MOURIQUAND. — La science de l'alimentation et ses orientations nouvelles. Leçon d'ouverture, mars 1920. *Paris Médical*, 1920.

MOURIQUAND et P. MICHEL. — Les états scorbutiques passagers et récidivants. *Soc. Biol.*, 18 avril 1921.

— Scorbut expérimental et inanition. *Soc. de Biol.*, 18 avril 1921.

MOURIQUAND, P. MICHEL et BARRE. — Croissance et variétés alimentaires. *Soc. de Biol.*, 7 nov. 1921, tome LXXXV, p. 865.

MOURIQUAND et P. MICHEL. — Scorbut et acidose. *Soc. de Biol.*, 7 nov. 1921.

— Scorbut expérimental chronique. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 1^{er} nov. 1921.
Lyon Médical, 10 juin 1921.

— Du rôle de la carence dans la constitution des anémies et la valeur de l'aliment frais dans leur thérapeutique. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 19 avril 1921.

MOREL, MOURIQUAND et P. MICHEL. — Sur la portée restreinte d'une expérience de Magendie pour la démonstration des troubles de la nutrition attribuables à la décortication des céréales alimentaires. *Soc. de Biol.*, 8 janv. 1921.

MOURIQUAND et P. MICHEL. — Le scorbut jugé par l'expérimentation. *Paris Médical*, 7 mai 1921.

MOURIQUAND, P. MICHEL et THÉVENON. Sur l'absence des troubles électifs du métabolisme du calcium osseux dans le scorbut expérimental. *Soc. de Biol.*, 23 juillet 1921.

MOURIQUAND et MICHEL. — Le jus de citron stérilisé est-il antiscorbutique ? *Soc. de Biol.*, 23 juillet 1921.

MOURIQUAND. — Sur les régimes de croissance. *La Médecine*, août 1921.

MOURIQUAND, P. MICHEL et BARRE. Influence de l'alimentation sur la nutrition cutanée. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 18 oct. 1921.

MOURIQUAND. — Sur l'action eutrophique de l'aliment frais. *Presse Médicale*, 19 oct. 1921, n° 84.

— Indications cliniques et diététiques tirées de l'étude expérimentale du scorbut. *Archives internationales de physiologie*, août-décembre 1921.

MOURIQUAND et P. MICHEL. Scorbut typique avec œdèmes et ecchymoses chez un adulte longtemps soumis à un régime carencé de dyspeptique. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*. — *Lyon Médical*, 25 mai 1922.

— Les vitamines. La notion de carence et ses applications pratiques dans l'alimentation et les régimes. *Revue de Médecine*, février 1922. ✓

— Evolution du scorbut chez le cobaye tuberculisé. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 21 mars 1922.

MOURIQUAND, P. MICHEL et NICODIEVITCH. — Inanition et polynévrite expérimentale. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, mai 1922.

MOURIQUAND et P. MICHEL. — Sur l'auto-immunisation contre les régimes carencés. *Acad. des Sciences*, juin 1922.

MOURIQUAND, P. MICHEL et BARRE. — Croissance et substance antiscorbutique. *Soc. de Biologie*, 27 mai 1922.

MOURIQUAND et P. MICHEL. — De l'action de certains aliments gras sur le métabolisme osseux. Adjuvants et antagonistes de la substance antiscorbutique. *Soc. de Biol.*, 27 mai 1922.

MOURIQUAND. — L'équilibre alimentaire et la nutrition (Leçon faite à la Faculté de Médecine de Barcelone, 20 avril 1922), *Bulletin Médical*.

— Les maladies par carence. Article in Sergent: *Traité de Pathologie médicale et de Thérapeutique appliquée*.

MOURIQUAND, P. MICHEL et NICODIEVITCH. — Polynévrite expérimentale par le riz décortiqué et inanition. *Soc. de Biol.*, Lyon, 12 juin 1922.

OSBORNE et MENDEL. — L'influence de l'huile de foie de morue et de quelques autres graisses sur la croissance. *Journ. Biol. Chem.*, 1914, XVIII, p. 401.

— Influence des graisses naturelles sur la croissance. *Journ. Biol. Chem.*, 1915, XX, 379.

— La stabilité de la substance excitatrice de la croissance dans le beurre. *Journ. Biol. Chem.*, 1916, XXIV, p. 37.

— *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1915, XII, 22.

— Comparaison quantitative de la caséine, de la lactalbumine et de l'édestine pour la croissance. *Journ. Biol. Chem.*, 1916, XXVI, p. 1.

— Rôle des vitamines dans l'alimentation. *Journ. of Biol.*, 1917, XXXI, p. 149.

— Les facteurs nutritifs dans les tissus animaux. *Journ. of Biol. Chem.*, 1917, XXXII, p. 309.

— Les éléments anorganiques dans la nutrition. *Journ. of Biol. Chem.*, 1918, XXXIV, p. 131.

- Les vitamines dans les aliments verts. *Journ. Biol. Chem.*, 1919, xxxvii, p. 187.
 - Les facteurs nutritifs dans les tissus végétaux. *Journ. Biol. Chem.*, 1920, xli, p. 549. — *Journ. Biol. Chem.*, 1920, xlii, p. 451.
 - La croissance avec des régimes pauvres en vraies graisses. *Journ. Biol. Chem.*, 1920, xlv, p. 145.
 - Critique des expériences avec des régimes privés de lipo-soluble. *Journ. Biol. Chem.*, 1921, xlv, p. 277.
- OSBORNE et WAKEMAN. — La graisse du beurre contient-elle de l'azote et du phosphore ? *Journ. Biol. Chem.*, 1915, xxi, p. 91.
- PATON. — The Parathyroids. *Quart. Journ. Exper. Physiol.*, 1917, x, p. 345.
- *Lancet*, 1920, i, p. 604.
 - Rachitisme : Une théorie des troubles du métabolisme et leur association avec la tétanie. *Brit. Med. J.*, mars 1922, n° 3.193, p. 379.
- PATON et FINDLAY. — *Journ. Exper. Physiol.*, 1917, x, p. 345.
- PATON, FINDLAY et WATSON. — *Brit. Med. Journ.*, 1918, ii, p. 625.
- PATON et WATSON. — Etiologie du rachitisme. Recherches expérimentales. *Brit. Med. Journ.*, 1921, n° 3.147, p. 594.
- PÉRONNET (M^{lle}). — Sur les maladies par carence. *Thèse de Lyon*, 1918.
- POWERS, PARK, SHIPLEY, MAC COLLUM et SIMMONDS. — La lumière solaire comme moyen de prévenir le développement du rachitisme des rats. *Journ. of Am. Med. Assoc.*, lxxviii, n° 3, janvier 1922.
- Reports on the present state of Knowledge concerning accessory foods factors* (publié par le « Comité Médical des Recherches, 1919, p. 102).

- ROLLET et MOURIQUAND. — Héméralopie essentielle chez un sujet soumis à un régime carencé. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 6 juin 1922.
- SCHMOREL. — Die pathologische Anatomie der rachistischen Knochenerkrankung. *Erg. d. inn. Med. u. Kinderh.* 4, 403, 1909.
- STEENBOCK, BOUTWELL et KENT. — La vitamine fat-soluble. *Journ. Biol. Chem.*, 1918, xxv, p. 517.
- STEENBOCK et BOUTWELL. — La vitamine lipo-soluble. Thermostabilité du lipo-soluble dans les substances végétales. *Journ. Biol. Chem.*, 1920, xli, p. 163.
- Le lipo-soluble. Comparaison du maïs blanc et jaune. *Journ. Biol. Chem.*, 1920, xli, p. 81.
- STEENBOCK et GROSS. — La vitamine lipo-soluble. La teneur en lipo-soluble des tissus des plantes vertes. *Journ. Biol. Chem.*, 1920, xli, p. 149.
- STILL. — *Lancet*, 1918, II, p. 227.
- THOMSON. — Etude clinique et traitement des maladies des enfants. *Oliver and Boyd, Edinburgh*, 1921.
- TOZER. — Effet d'un régime déficient en graisses animales sur le tissu osseux des jeunes chats. *Journ. Biol. Chem.*, 1921, xv, p. 28.
- E. WEILL et G. MOURIQUAND. — Note pour servir à l'étude des troubles provoqués par une alimentation exclusive. *Soc. méd. des Hôp.*, Lyon, 10 février 1914. — Béribéri expérimental provoqué par une alimentation exclusive par l'orge décortiqué. *Soc. de Pédiatrie*, juin 1914. — Recherches sur les maladies par carence, troubles paralytiques provoqués par une alimentation variée, mais exclusivement à base de céréales décortiquées. *Soc. méd. des Hôp.*, Lyon, 30 juin 1914. — Recherches sur les maladies alimentaires par carence. *Soc. Méd. des*

WEILL et MOURIQUAND G. — Note pour servir à l'étude des troubles provoqués par une alimentation exclusive. *Soc. méd. des Hôp.*, Lyon, 10 février 1914. — Bériberi expérimental provoqué par une alimentation exclusive par l'orge décortiqué. *Soc. de Pédiatrie*, juin 1914. — Recherches sur les maladies par carence, troubles paralytiques provoqués par une alimentation variée, mais exclusivement à base de céréales décortiquées. *Soc. méd. des Hôp.*, Lyon, 30 juin 1914. — Les — Recherches sur les maladies alimentaires par carence. *Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 31 juillet 1914. — Recherches expérimentales sur les dangers d'une alimentation exclusive par les céréales décortiquées, *Paris médical*, 25 juillet 1914.

- Note sur la question du pain de guerre. *Société médico-militaire de la XIV^e région*, 2 novembre 1915. — Recherches sur la carence alimentaire. A propos de la question du pain de « guerre ». *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 3 décembre 1915. Bériberi expérimental provoqué par une alimentation exclusive par l'orge cortiqué stérilisé. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 4 décembre 1915. — L'alimentation exclusive et la carence alimentaire, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 22 janvier 1916. — Graines de céréales décortiquées hypercarenées par la stérilisation. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 4 mars 1916. — Effets comparés de la nourriture exclusive des chats par la viande crue, congelée, salée, cuite et stérilisée (avec P. Michel). *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 4 mars 1916. — Inanition et carence. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 6 mai 1916. — Troubles de la digestion dans la carence expérimentale. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 6 mai 1916. — La carence alimentaire chez l'enfant. *Lyon médical*, juin 1916. — Les maladies par carence (carence expérimentale, carence clinique). *Revue de médecine*, n° 1 et 2, 1916 (travail d'ensemble. — La notion de la « carence » en pathologie infantile. *Paris médical*, 3 février 1917. — Recherches sur la valeur alimentaire du maïs. Maïs cru, stérilisé, décortiqué. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, avril 1917.

- Les paralysies par carence. *Société de Neurologie*, 3 mai 1917.
 - A propos du pain de guerre. Recherches expérimentales sur la valeur alimentaire du maïs. Les rapports avec la pellagre. *Académie de médecine*, 1^{er} mai 1917; *Progrès médical*, 10 mai 1917, n° 20.
 - L'orge dans le pain de guerre. *Académie de médecine*, 26 juin 1917.
 - Résultats comparés de l'alimentation des cobayes par l'orge complète en état quiescent ou à l'état de germination. *Soc. de Biol.*, 6 janvier 1917.
 - Syndrôme béribérique expérimental chronique. *Soc. de Biol.*, 27 avril 1918.
 - Action des rayons X sur les grains d'orge et carence, *Soc. de Biol.*, 23 nov. 1918.
 - La notion de carence dans l'interprétation des résultats des recherches sur l'alimentation artificielle et la vie aseptique. *Soc. de Biol.*, 22 déc. 1918.
 - Considérations sur la notion de carence. *Soc. de Pédiatrie*, 21 janvier 1918.
 - Notion-carence. Substances ferments. *Soc. de Biol.*, 1^{er} mars 1919.
 - Sur le moment d'apparition de la substance antiscorbutique et sur les accidents provoqués chez le cobaye par les grains d'orge aux différents stades de leur germination. *Soc. de Biol.*, 1^{er} mars 1919.
- WEILL, MOURIQUAND et CLUZET. — Electrodiagnostic des nerfs et des muscles des pigeons paralysés par une alimentation carencée. *Soc. de Biol.*, 6 janvier 1917.
- WEILL, MOURIQUAND et M^{lle} PÉRONNET. — Sur l'apparition de la substance antiscorbutique au cours de la germination des graines. *Soc. de Biol.*, 8 juin 1918.
- ZILVA. — L'action de l'ozone sur le lipo-soluble des graisses. *Biochem. journ.*, 1920, XIV, p. 470.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos	9
Introduction	11
I. — Théories anciennes.	14
Théorie du Professeur Marfan	21
II. — Théories nouvelles.	
1. — La vitamine anti-rachitique	28
2. — Le facteur lipo-soluble	33
A. — Propriétés physico-chimiques du lipo-soluble	34
B. — Propriétés biologiques du lipo-soluble. . . .	36
C. — Le lipo-soluble et l'expérimentation.	41
III. — Lipo-soluble et rachitisme.	
1. — Historique	44
2. — Théorie de Mellamby	46
IV. — Théorie de Mac Collum et Simmonds. . . .	60
V. — Discussion	65
Conclusions	95
Bibliographie.	98



